

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie UKGM, Marburg

Direktor: Professor Dr. med. Ardawan J. Rastan

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Risikofaktoren des postoperativen Delirs nach herzchirurgischen
Operationen unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin bzw. Zahnmedizin, Humanbiologie oder Naturwissenschaften
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ildar Talipov aus Andijan, Usbekistan

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
22.02.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Frau PD PhD Dr.med. Terézia B. Andrási-Wensauer

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. med. L. Eberhart

Inhaltsverzeichnis

Abbildverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Häufigkeit.....	1
1.2 Delir-Vorbedingungen.....	2
1.3 Cerebrale Autoregulation.....	2
1.4 Systemischer Blutdruck während des HLM-Einsatzes und Delir	3
1.5 NIRS-Messung und Delir	5
1.6 Effekte der Hämodilution während des HLM-Einsatzes und Delir.....	6
1.7 Kohlendioxid-Wirkung auf die cerebrale Autoregulation.....	7
2 Fragestellung	9
3 Material und Methoden	10
3.1 Patientenkohorten	10
3.2 Anästhesie-Protokoll.....	10
3.3 Operatives Vorgehen.....	11
3.4 Postoperative Delir-Diagnostik.....	11
3.5 Datenerhebung	15
3.6 Statistische Auswertung.....	15
4 Ergebnisse	17
4.1 Häufigkeit des postoperativen Delirs.....	17
4.2 Auswertung der präoperativen Patientendaten	18
4.3 Auswertung der intraoperativen Patientendaten	20
4.4 Auswertung der postoperativen Patienten-Daten.....	23
4.5 Auswertung der Daten durch eine binär logistische Regression.	27
4.5.1 Gesamte Patientengruppe ohne Trennung der Gruppen.....	28
4.5.2 ACB-Gruppe.....	30
4.5.3 Klappen/Aorten-Gruppe.....	32

4.6	Statistische Auswertung der Daten durch die COX-Regression	34
4.6.1	Ergebnisse der COX-Regression in der Gesamt-Gruppe von Patienten ohne Aufteilung auf ACB- und Klappen-Gruppen.....	35
4.6.2	Ergebnisse der COX-Regression in der ACB-Gruppe	37
4.6.3	Ergebnisse der COX-Regression in der Klappen- und Aorten-Gruppe:.....	39
4.7	Delir-Kalkulator.....	41
5	Diskussion	44
6	Zusammenfassung	57
7	Literaturverzeichnis	61
8	Anhang.....	72

Abbildverzeichnis

Abbildung 1. CAM-ICU Arbeitsblatt	13
Abbildung 2. Das auf der Intensivstation angewendete CAM-ICU Fließschema („Confusion Assessment Method (CAM)“ für Intensivstationen (CAM-ICU). Übungsleitfaden, Ely et al.).....	14
Abbildung 3. Häufigkeit des Delirs nach Herzoperationen	17
Abbildung 4. Alter der Patienten in Gruppen. Mittelwerte, ($p < 0,001$).....	19
Abbildung 5. Alter der Patienten in Gruppen, $p < 0,01$	20
Abbildung 6. Intraoperative Zeiten in der Klappen/Aorten-Gruppe.	21
Abbildung 7. Maximale Laktat-Werte während der HLM in Gruppen.....	22
Abbildung 8. Intraoperative Minimale Hämoglobin-Werte während der HLM in Gruppen..	23
Abbildung 9. Intra- und postoperative Transfusion.	24
Abbildung 10. Beatmungsdauer in Gruppen. Quartils mit Mittelwerten.....	25
Abbildung 11. Stationäre Aufenthalte der Patienten.	25
Abbildung 12. Die erste postoperative Hämoglobin-Werte (A) und die erste postoperative Hämatokrit-Werte auf der Intensivstation (B) in Patientengruppen.....	26
Abbildung 13. Die Häufigkeit des postoperativen VHF's in der Klappen-/Aorten-Gruppe...	27
Abbildung 14. ROC-Kurve. Alle Patienten, vorwärts schrittweise Methode	30
Abbildung 15. ROC-Kurve. ACB-Gruppe, vorwärts schrittweise Methode	32
Abbildung 16. ROC-Kurve. Klappen/Aorten-Gruppe, vorwärts schrittweise Methode	34
Abbildung 17. Überlebensfunktion bei Mittelwerten der HLM-Variablen.	37
Abbildung 18. Überlebensfunktion bei Mittelwerten der HLM-Variablen. ACB-Gruppe.....	39
Abbildung 19. Überlebensfunktion bei Mittelwerten der HLM-Variablen. Klappen/Aorten-Gruppe.....	41
Abbildung 20. Cerebrale Autoregulation als eine Korrelation zwischen dem cerebralen Blutfluss (CBF) und dem cerebralen Perfusionsdruck (CPP). Aus dem Meng et al. (Lingzhong Meng, 2015).....	46
Abbildung 21. Delir-Kalkulator, Gesamte Patienten-Gruppe.....	72
Abbildung 22. Screenshot des Delir-Kalkulators, ACB Gruppe	72
Abbildung 23. Screenshot des Delir-Kalkulators, Klappen/Aorten-Gruppe.....	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. RASS Skala.....	12
Tabelle 2. Häufigkeit des Delirs in Gruppen.....	17
Tabelle 3. Der Pearson Chi-Quadrat Test zwischen dem OP-Typ und Delir-Auftreten	18
Tabelle 4. Demographische Patientendaten	18
Tabelle 5. Präoperative Laborwerte der Patienten	19
Tabelle 6. Intraoperative Daten.....	21
Tabelle 7. Intraoperative Labordaten	22
Tabelle 8. Postoperative Patientendaten	24
Tabelle 9. Postoperative Hämoglobinwerte	26
Tabelle 10. Signifikante Prädiktoren für alle Patienten ohne Trennung auf die Gruppen (Vorwärts schrittweise Methode)	28
Tabelle 11. Chi-Quadrat Dynamik, Alle Patienten ohne Trennung auf die Gruppen, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode.....	29
Tabelle 12. Zusammenfassung des Regressionsmodells. Alle Patienten ohne Trennung auf die Gruppen, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode.....	29
Tabelle 13. Am Ende der Regression-Analyse gerechnete Klassifizierungstabelle (Vorwärts schrittweise Methode, Alle Patienten ohne Trennung auf die Gruppen)	29
Tabelle 14. ROC-Kurve. Alle Patienten,	30
Tabelle 15. Signifikante Prädiktoren für die ACB-Gruppe (Vorwärts schrittweise Methode).30	
Tabelle 16. Chi-Quadrat Dynamik. ACB-Gruppe, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode.....	31
Tabelle 17. Zusammenfassung des Regressionsmodells. ACB-Gruppe, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode.....	31
Tabelle 18. Am Ende der Regression-Analyse gerechnete Klassifizierungstabelle (Vorwärts schrittweise Methode, ACB-Gruppe).....	31
Tabelle 19. ROC-Kurve. ACB-Gruppe,.....	32
Tabelle 20. Signifikante Prädiktoren für die Klappen/Aorten-Gruppe (Vorwärts schrittweise Methode)	32
Tabelle 21. Chi-Quadrat Dynamik. Klappen/Aorten-Gruppe, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode.....	33
Tabelle 22. Zusammenfassung des Regressionsmodells. Klappen/Aorten-Gruppe, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode	33

Tabelle 23. Am Ende der Regression-Analyse gerechnete Klassifizierungstabelle (Vorwärts schrittweise Methode, Klappen/Aorten-Gruppe).....	33
Tabelle 24. ROC-Kurve. Klappen/Aorten-Gruppe, vorwärts schrittweise Methode.....	34
Tabelle 25. COX-Regression Ergebnisse für die Gesamt-Gruppe der Patienten.....	36
Tabelle 26. Zusammenfassung des Regressionsmodells. Gesamte Patientengruppe, COX Regression, vorwärts schrittweise Methode	36
Tabelle 27. Mittelwerte der HLM-Variablen in der Gesamt-Gruppe von Patienten.....	36
Tabelle 28. COX-Regression Ergebnisse für die ACB-Gruppe der Patienten.....	38
Tabelle 29. Zusammenfassung des Regressionsmodells. ACB-Gruppe, COX Regression, vorwärts schrittweise Methode.....	38
Tabelle 30. Mittelwerte der HLM-Variablen in der ACB-Gruppe	38
Tabelle 31. COX-Regression Ergebnisse für die Klappen/Aorten-Gruppe der Patienten	40
Tabelle 32. Zusammenfassung des Regressionsmodells. Klappen/Aorten-Gruppe, COX Regression, vorwärts schrittweise Methode	40
Tabelle 33. Mittelwerte der HLM-Variablen in der Klappen/Aorten-Gruppe	40
Tabelle 34. Gesamtgruppe der Patienten mit einer (EK+FFP) Variable	43
Tabelle 35. Klappen/Aorten Gruppe mit einer (EK+FFP) Variable.....	43
Tabelle 36. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit summierter Blutkonservenzahl (EK+FFP), gesamte Patienten-Gruppe.....	73
Tabelle 37. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit summierter Blutkonservenzahl (EK+FFP), ACB-Gruppe	73
Tabelle 38. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit summierter Blutkonservenzahl (EK+FFP), Klappen/Aorten-Gruppe	73
Tabelle 39. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit FFP-Zahl, gesamte Patienten-Gruppe..	74
Tabelle 40. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit FFP-Zahl, ACB-Gruppe	74
Tabelle 41. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit FFP-Zahl, Klappen/Aorten-Gruppe	74

Abkürzungsverzeichnis

A. Abusus.....	Alkohol abus
A.Sign.	Asymptotische Signifikanz
ACB.....	Aortokoronare Bypassoperation
Asympt.	Asymptotisch
B.....	Regression-Koeffizient B
BA-Zeit	Beatmungszeit
BMI.....	Body-Mass-Index
BSA.....	Body Surface Area
CA.....	Cerebrale Autoregulation
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CDT.....	Carbohydrate deficient Transferrin (Kohlenhydrat defizientes Transferrin)
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (Die Chronische obstruktive Lungenerkrankung)
CT	Computertomographie
DK.....	Dauerkatheter
DM.....	Diabetes mellitus
EK.....	Erythrozytenkonzentrat
Exp(B)	Odds oder Hazards Ratio einer Variable (Exponentialfunktion von der Regressionskoeffizient B)
FFP	Fresh Frozen Plasma (Gefrorenes Frischplasma)
HB.....	Hämoglobin
HS-Zeit.....	Herzstillstand-Zeit
Htc	Hämatokrit
IBM.....	International Business Machine Corp.
ITN	Intubationsnarkose
KHS.....	Krankenhaus
KI.....	Konfidenzintervall
LQ.....	Likelihood-Quotient
MMSE	mini-mental state examination
MRT.....	Magnetresonanztomographie
MS.....	Microsoft Corp.
NIRS.....	near-infrared spectroscopy

OG.....	Obere Grenze
OP.....	Operation
OP-Zeit.....	Operationszeit
paCO ₂	Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	Der arterielle Sauerstoffpartialdruck
PNK.....	postoperative neurologische Komplikation
RASS.....	Richmond Agitation and Sedation Scale
Rep- Zeit.....	Reperfusion-Zeit
ROC-Kurve.....	receiver operating characteristic curve (Operationscharakteristik eines Beobachters Kurve)
SD.....	Standartdeviation
SE.....	Der Standardfehler (englisch: standard error)
SF.....	Standartfehler
SPSS.....	Statistical Package for the Social Sciences
Temp.	Temperatur
TIA.....	Transitorische Ischämische Attacke
TK.....	Thrombozytenkonzentrat
U.....	Einheit (Unit)
UG.....	Untere Grenze
UKGM.....	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VHF.....	Vorhofflimmern
ZVK.....	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Definition und Häufigkeit

Zu den Komplikationen, die bei herzchirurgischen Operationen am häufigsten auftreten, zählt das Delirium, eingedeutscht auch Delir, im Plural *Deliria* oder *Delirien* (Mangusan RF, 2015). Der Begriff stammt vom lateinischen Wort *delirium* ab und lässt sich veraltet als „Irresein“ oder „verrückt sein“ übersetzen (Friedrich Kluge, 1975)). Es handelt sich um ein polyätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom, das noch nicht vollständig geklärt ist (Wetterling, 2016). Es führt zu einem lebensbedrohlichen Zustand, bei dem die zerebrale Funktion erheblich eingeschränkt ist (WHO, 1990). Ob es bei chirurgischen Patienten zu einem Delir kommt, hängt wesentlich vom jeweiligen Eingriff ab. Bei kleinen Eingriffen liegt die Delir-Inzidenz bei 5,1 %, bei größeren Operationen dagegen bei 52,2 % (Zorembe N, 2019). Sind die Patienten intensivpflichtig, kommt es in 30 bis 80 % der Fälle zum Delir ((DGAI), 2015) (Dasgupta M, 2006).

Kommt es zu einer längeren, komplizierten Herz-Operation, erhöhen insbesondere ein hohes Alter und mehrere Komorbiditäten (Ferguson TB Jr, 2002) (Fink HA, 2015) (Clark RE, 1995) das Risiko, dass es zu neurokognitiven Störungen kommt (Prasongsukarn K, 2005) (Clark RE, 1995) (Arrowsmith JE, 2000). Bei einer solchen herzchirurgischen OP liegt die Delirinzidenz je nach Quelle bei 3 % (Norkiene I, 2007), 21 % (Koster S, 2008) oder 52 % (Rudolph JL, 2009). Kommt es zu einem Delir, hat das zur Folge, dass sich der Krankenhausaufenthalt um bis zu zehn Tage verlängert und das Behandlungsergebnis insgesamt schlechter ausfällt. Es steigen nicht nur die Behandlungskosten, auch die Letalität erhöht sich von 3,9 auf 22,9 % (Shi Q, 2012) (Sato K, 2017) (Mangusan RF, 2015) (Fischer GW, 2010) (Cropsey C, 2015). Von entscheidender Bedeutung ist nicht zuletzt, wie lange das Delir anhält. Laut einer Studie von Pisani et al. nimmt die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit jedem Tag im Delirium um ungefähr 10 % ab (Pisani MA, 2009). Gleichzeitig steigt durch ein Delir die Wahrscheinlichkeit, nach dem Krankenhausaufenthalt pflegebedürftig zu sein. Ungefähr jeder vierte Delir-Patienten weist später kognitive Funktionsstörungen auf, wie sich mit einer milden Alzheimer-Demenz einhergehen (Shi Q, 2012) (Pandharipande PP, 2013).

1.2 Delir-Vorbedingungen

Das Delir weist eine multifaktorielle Pathophysiologie auf, wobei im Detail noch immer unklar ist, welchem Mechanismus die zerebralen Schäden nach einer Herz-OP folgen (Zaal IJ, 2015) (Gosselt AN, 2015). Stattdessen werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen diskutiert, die möglicherweise dafür verantwortlich sind, dass sich ein postoperatives Delir entwickelt. Als ursächlich genannt werden systemische Entzündungen, neuronale Schädigungen und Neuro-Entzündungen sowie Embolien, aber auch eine gestörte cerebrale Autoregulation und Sauerstoffzufuhr zum Gehirn, neurodegenerative Pathologien, die vorbestehen oder sich postoperativ entwickeln, sowie Neuronen-Netze-Dysfunktionen, die aus der Operation resultieren (Berger M, 2018). Mit Blick auf Patienten mit einer Herz-OP gilt der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) als besonderer Risikofaktor, denn die HLM kann erwiesenermaßen auf verschiedene Weise die cerebralen Blutperfusion stören (Henriksen, 1986).

Abgesehen von den Auswirkungen der HLM und der Komplexität des chirurgischen Eingriffs sind für die Entstehung eines Delirs auch verschiedene Eigenschaften der Patienten relevant. Dazu gehört ein hohes Alter, eine Vorgeschichte mit neurologischen Erkrankungen, eine insulinabhängige Diabetes-mellitus-Erkrankung, eine chronische Herzinsuffizienz oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Baranowska K, 2012) (Knapik P, 2010) (Bucerius J, 2003) (Hogue CW Jr, 1999) (Zheng F, 2013) (Roach GW, 1996) (Colak Z, 2015) (McKhann GM, 2006) (McKhann GM, 1997) (Borger MA, 1998) (Wolman RL, 1999) (Boeken U, 2005). Es wurde sogar die Hypothese vertreten, dass sich eine kardiovaskuläre Operation als solche nur schwach auf postoperative kognitive Störungen auswirkt, sondern diese ausschließlich mit präoperativen kognitiven Störungen zu erklären sind (Fink HA, 2015).

1.3 Cerebrale Autoregulation

Weil der Einsatz der HLM eine potenzielle Wirkung auf die Blutperfusion des Gehirns hat, möchten wir die Regulation der cerebralen Blutversorgung, sowie die Faktoren, die es verändern können und Zusammenhänge zwischen diese Veränderungen und dem Auftreten des Delir näher erläutern. Die cerebrale Blutperfusion ist beim Gehirn eines gesunden Erwachsenen unabhängig von systemischen Blutdruckwerten eine konstante Größe. Dieses Phänomen wird cerebrale Autoregulation (CA) genannt. Es handelt sich um eine autologe Methode des cerebralen Gefäßsystems, für einen stabilen und konstanten cerebralen Blutfluss zu sorgen, der nicht vom systemischen Perfusionsdruck abhängt (Lassen, 1959). Durch die CA ist sichergestellt, dass jede Minute 50 ml Blut je 100 Gramm Hirngewicht mit

dem systemischen Blutdruck von 60 bis 160 mmHg (bei Normokapnie und Normothermie) fließen (Phillips SJ, 1992). Ist die CA intakt, ergibt sich ein cerebraler Perfusionsdruck, der an den cerebralen metabolischen Bedarf angepasst ist, wodurch Ischämie und Hyperämie vermieden werden (Bor-Seng-Shu E, 2012). Verändert sich der systemische Blutdruck oder der partielle Druck des Kohlendioxids (pCO_2), verhindert die CA durch eine reaktive Vasodilatation bzw. -konstriktion der cerebralen Gefäßen, dass es zur Hypo- oder Hyperperfusion des Gehirns kommt (van Harten AE, 2012). Das stellt sicher, dass das Gehirn adäquat mit Sauerstoff versorgt wird und Kohlendioxid und andere Zerfallsstoffe kontinuierlich aus dem Gehirn entfernt werden.

Die sympathische Innervation des cerebralen Gefäßsystems erfolgt durch die oberen cervikalen Ganglien, in denen Neuropeptide Y und Norepinephrin vorhanden sind. Wie ausgeprägt die Gefäßreaktion ist, hängt vor allem von der Größe der Gefäße ab, wobei den Pial-Arterien im Willis-Kreis eine besondere Bedeutung zukommt (Kontos HA, 1978). Steigt der Blutdruck spontan an, verhindert die CA-Antwort, dass es zu einer cerebralen Hyperämie kommt und die Blut-Gehirn-Schranke verletzt wird (Tameem A, 2013). Wird diese Barriere zerstört, steigt das Risiko, dass es zu neurokognitiven Störungen kommt (Czosnyka M, 2014).

Verschiedene Faktoren nehmen auf die cerebrale Autoregulation Einfluss (Pfister D, 2008) (Schramm P, 2012) (Berg RMG, 2012) (Aggarwal M, 2006). Ist die cerebrale Autoregulation gestört, kann dies nicht zuletzt auch ursächlich für die Entstehung eines Delirs sein (Ono M, 2012) (Czosnyka M, 1996) (Roach GW, 1996) (Joshi B, 2010), (Bor-Seng-Shu E, 2012) (Lin TW, 2015), (Czosnyka M, 2014) (Ono M, 2014) (Kaku Y, 2004) (Hori D, 2014). Bei immerhin 20 % der Patienten kommt es laut Studienergebnisse während der HLM zu Störungen der cerebralen Autoregulation (Ono M, 2012). Kommt es im Zuge der HLM-Perfusion zu einer milden Hypothermie, ist von einer unveränderten Autoregulation auszugehen (Patel RL, 1993). Damit die cerebrale Autoregulation während der HLM-Perfusion intakt bleibt, muss jedoch der systemische Blutdruck bei 50-60 mmHg gehalten werden. Zugleich sind intermittierende pCO_2 -Messungen erforderlich (Murphy GS, 2009).

1.4 Systemischer Blutdruck während des HLM-Einsatzes und Delir

Mehrere Studien belegen, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen neurologischen Komplikationen und einem systemischen arteriellen Blutdruckabfall gibt (Ono M, 2012) (Ono M, 2014) (Hori D, 2014). Daraus lässt sich schließen, dass es ein wesentlicher Faktor für eine intakte CA ist, den mittleren systemischen arteriellen Blutdruck in einem bestimmten Bereich zu halten. Die Empfehlung lautet, dass der Druck zwischen 60

und 150 mmHg liegen sollte, damit sich unabhängig vom HLM-Fluss ein konstanter zerebraler Blutfluss ergibt (Paulson OB, 1990) (Tameem A, 2013) (Cook DJ, 1997). Welche CA-Grenzen sinnvoll sind, hängt allerdings stark vom Individuum ab, was es schwierig macht, allein anhand präoperativer Messungen die Voraussetzungen für eine intakte CA zu bestimmen (Joshi B, 2012).

Ein Abfallen des arteriellen Blutdrucks unter die CA-Untergrenze kann zu cerebraler Hypoperfusion und Ischämie führen, denn in diesem Fall ist es dem cerebralen Gefäßsystem nicht mehr möglich, einen abfallenden Perfusionsdruck des Gehirns auszugleichen (Panerai RB, 1998). In der Folge steigt das Risiko, dass es zu ischämischen Gehirnläsionen kommt, deren Schweregrad nicht vorherzubestimmen ist (Bor-Seng-Shu E, 2012). Fällt der Blutdruck beispielsweise um 15 mmHg, sinkt die cerebrale Sättigung um 10 % (Pedersen LM, 2012). Hinzu kommt, dass ein niedriger Perfusionsdruck zwischen 60 und 80 mmHg mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu einem postoperativen Delir führen dürfte, auch wenn sich die intraoperativen Sättigungsmessungen von Gruppen mit niedrigem und hohem systemischen Perfusionsdruck nicht unterscheiden (Siepe M, 2011).

Im umgekehrten Fall kann ein systemischer arterieller Druck, der oberhalb der CA-Obergrenze liegt, eine Hyperperfusion, Schwellungen, Ödeme und Hämorrhagien zur Folge haben (Bor-Seng-Shu E, 2012) (Lin TW, 2015) (van Mook WNKA, 2005). Es fehlen jedoch eindeutige Belege dafür, dass eine cerebrale Hyperperfusion bei Einsatz der Herz-Lungen-Maschine eine Rolle in Delir-Entwicklung spielt (Goto T, 2014) (Marcus Thudium, 2019) (Phillips SJ, 1992). Allerdings gibt es Studien, die eine Wechselwirkung zwischen einem Blutdruck, der über der Grenze der cerebralen Autoregulation liegt, und der Entwicklung eines Delirs nahelegen (Hori D, 2014) bzw. bei HLM-Patienten mit einer erhöhten cerebralen Perfusion eine postoperative Minderung der kognitiven Funktion zeigen (Patel RL, 1993) (Venn GE, 1995). Es gibt einzelne Berichte, wonach ein Delir nach einer Herz-OP auf ein Hyperperfusion-Syndrom zurückgeführt wird (Ogasawara K, 2005). Initial wurde bei Patienten nach Karotiden-Endarterektomie ein cerebrales Hyperperfusion-Syndrom festgestellt (Adhiyaman V, 2007). Es zeigt sich in Form von Kopfschmerzen, aber auch Schlaganfällen oder TIA. Untersuchungen mittels CT oder MRT lassen in solchen Fällen Hirnödeme erkennen (van Mook WNKA, 2005). Dass es zu einem cerebralen Hirnödem kommen kann, zeigen auch Tiermodelle der selektiven cerebralen Perfusion. Erhöht sich der cerebrale Blutfluss, kann dies ein cerebrales Hirnödem zur Folge haben und den intrazerebralen Druck erhöhen (Haldenwang PL, 2010). Sehr wahrscheinlich tragen zur Entwicklung eines Delirs daneben auch eine Embolisation der Gehirngefäße und eine

Hypoperfusion eines Gehirngebietes mit einschließender Gehirnischämie bei (Arrowsmith JE, 2000) (Fischer GW, 2010) (van Harten AE, 2012) (Bevan PJ, 2015).

Es steht somit außer Frage, dass es von großer Bedeutung ist, den systemischen arteriellen Blutdruck aufrechtzuerhalten, um die autoregulatorische Gefäßkompensation sicherzustellen. Nur so lässt sich das Risiko, dass es zu thrombotischen und hypoxischen Komplikationen kommt, die zum Delir führen, auf ein Minimum reduzieren (Browne SM, 2003) (Sanders RD, 2011). Gelingt es, während der Operation mit HLM-Einsatz größere hämodynamische Fluktuationen zu verhindern, reduziert sich die Wahrscheinlichkeit, dass sich postoperativ neurokognitive Störungen zeigen (Ganushchak YM, 2004).

Interessant ist die Beobachtung von Moerman et al., wonach sich eine paradoxe CA-Veränderung einstellen kann, wenn der systemische Blutdruck mit vasoaktiven Medikamenten um 20 % verändert wird (Moerman A, 2013). Zu erwarten wäre bei intakter CA ein konstanter cerebraler Blutfluss und eine konstante O₂-Sättigung, ohne dass der Perfusionsdruck eine Rolle spielt. Bei einigen Patienten stellten Moerman et al. jedoch unter normokapnischen Bedingungen eine abfallende cerebrale Sättigung fest, wenn der Perfusionsdruck steigt, und eine steigende cerebrale Sättigung, wenn der Perfusionsdruck fällt. Zur Erklärung verweisen die Autoren der Studie auf eine CA-Überkompensation, was sie als normale physiologische Reaktion werten. Außerdem schlagen die Autoren zur Verhinderung einer Hypo- oder Hyperperfusion daher vor, individualisierte Zielwerte für den Blutdruck zu definieren (Moerman A, 2013).

1.5 NIRS-Messung und Delir

Um während einer Operation die Gehirnsaturation zu kontrollieren, bietet sich die seit Längerem etablierte ‚near-infrared spectroscopy‘ (NIRS) an (Murkin JM, 2011) (Orihashi K, 2004). Die Messung der cerebralen Sättigung gilt als zuverlässige Methode, um neurologische Komplikationen zu vermeiden. Allerdings fehlt es an fest definierten Grenzwerten, die eine unmittelbare Intervention indizieren (Bevan PJ, 2015) (Zheng F, 2013). Verändert sich jedoch die NIRS im Verlauf der OP gegenüber dem präoperativen Niveau, ist dies als Warnsignal für potenzielle kognitive Störungen zu interpretieren. Colak et al. (Colak Z, 2015), Slater et al. (Slater JP, 2009) und de Tournay-Jetté et al. (de Tournay-Jette E, 2011) konnten zeigen, dass ein statistischer Zusammenhang zwischen postoperativen neurokognitiven Störungen einerseits und einem Rückgang der cerebralen Sättigung auf unter 50 % andererseits besteht. Bei Patienten mit einem Aortenbogen-Eingriff haben Fischer et al. festgestellt, dass bereits eine Sättigung von 60 bis 65 % als Risikofaktor für Komplikationen einzustufen ist (Fischer GW, 2011). Andere Studien konnten dagegen keine

Korrelation zwischen einem Rückgang der cerebralen Sättigung und postoperativen neurologische Komplikationen (PNK) nachweisen (Kok WF, 2014). Slater et al. nutzen in einer prospektiven randomisierten Studie die Methode der ‚mini-mental state examination (MMSE)‘, um einen positiven Zusammenhang zwischen verminderter Sättigung und PNK zu belegen (Slater JP, 2009). Bei MMSE handelt es sich um die am häufigsten eingesetzte kognitive Einschätzungsmethoden (Cropsey C, 2015). Bedauerlicherweise ist die MMSE nicht in der Lage, die Pathologie der frontalen Lobe zu zeigen, obwohl dieses Areal typischerweise für die cerebrale Sättigungsmessung herangezogen wird (Muehlschlegel S, 2006). Zusammenfassend kommen Zheng F et al. in einer Review-Studie zum Ergebnis, dass eine Bestätigung der Spezifität von Sättigungswerten nicht möglich ist und es an Belegen dafür fehlt, dass ein Rückgang der O₂-Sättigung im Laufe einer herzchirurgischen Operationen neurologische Komplikationen verursacht (Zheng F, 2013). Es zeige sich zudem, dass Versuche zur Verbesserung der rückläufigen Sättigung nicht signifikant dazu beitrugen, dass es nicht zu einem Schlaganfall oder Delir kommt. Das lässt vermuten, dass intraoperative Hypoxämie allein für die Entstehung eines Delirs nicht verantwortlich ist (Zheng F, 2013). Bisher existieren jedoch zu wenig interventionelle Studie, die den Zusammenhang zwischen cerebralen Sauerstoffzufuhr-Störungen und der Delir-Entwicklung in den Blick nehmen. Die genannten Punkte stellen somit in Frage, inwiefern die lokale cerebrale Sättigungsmessung als ausreichend spezifische Methode gelten kann, um die Gehirnfunktion zu kontrollieren (Vranken NP, 2017).

Unabhängig davon ist allerdings festzuhalten, dass die cerebrale Sättigung ein Maß für die cerebrale Autoregulation ist, denn es existiert eine Kreuzkorrelation zwischen der Blutgeschwindigkeit in der A. cerebri media und dem mittleren systemischen Blutdruck (Brady K, 2010) (Joshi B, 2012). Da das Stromgebiet der A. cerebri media als typische Messstelle für die cerebrale Sättigung gilt, bedeutet eine positive Korrelation zwischen cerebraler Sättigung und verändertem systemischen Bluthochdruck eine gestörte cerebrale Autoregulation. Es wird auch von einer passiven druckbedingten cerebralen Perfusion gesprochen (Heilbrun MP, 1972) (McQuillen PS, 2007). Kommt es allerdings zu einer Hyperperfusion, die auch als ‚luxury brain perfusion‘ (Henriksen, 1986) bezeichnet wird, können die Sättigungswerte auch dann im Bereich der Basiswerte liegen, wenn die cerebrale Autoregulation stark beeinträchtigt ist.

1.6 Effekte der Hämodilution während des HLM-Einsatzes und Delir

Wird eine HLM eingesetzt, lässt sich eine Hämodilution nicht vermeiden. Fällt dabei das Hämatokrit unter 19 %, kann es postoperativ zu neurologischen Komplikationen und

einem erhöhten Mortalitätsrisiko kommen (Mathew JP, 2007) (DeFoe GR, 2001). Wie Karkouti et al. festgestellt haben, führt ein bis 12 % abfallendes Hämatokrit zu einer Verschlechterung des neurokognitiven Zustands, was bei herzchirurgischen Patienten potenziell einen intraoperativen Schlaganfall zur Folge haben kann (Karkouti K, 2005). Einen Erklärungsansatz bietet zum Teil der negative Effekt auf die CA (Ogawa Y, 2007). Mathew et al. entschieden sich bei ihrer Studie sogar zum Abbruch, sobald eine profunde Hämodilution negative Ergebnisse hervorbrachte (Mathew JP, 2007). Wie Ševerdija et al. belegen konnten, reduziert sich bei HLM-Patienten mit einem Hämatokritwert unter 28 % die cerebrale Autoregulation. Während eine mit einer Hyperkapnie gekoppelte Hämodilution zur stärksten CA-Dysregulation führt (Ševerdija EE, 2015).

1.7 Kohlendioxid-Wirkung auf die cerebrale Autoregulation

Das Kohlendioxid, das im Blut gelöst ist, stellt einen wichtiger Regulator für den Gefäßtonus dar (Gibbs FA, 1935) (Kety SS, 1946) (Meng L, 2012) und wirkt sich entsprechend auf die cerebrale Autoregulation aus (Lingzhong Meng, 2015). Ševerdija et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Hyperkapnie und niedriger Aktivität der CA feststellen (verglichen mit Normokapnie), während andere Autoren bei Hypokapnie von einer relativ normalen CA-Aktivität ausgehen (Ševerdija EE, 2015) (Henriksen, 1986) (Perry BG, 2014). Laut McCulloch et al. liegt die Grenze, ab der Hyperkapnie zu einer Veränderung der cerebralen Autoregulation führt, im Fall einer Sevofluran-Anästhesie bei 56 mmHg (paCO₂) und im Fall einer Propofol-Anästhesie bei 61 mmHg (McCulloch TJ, 2000). Eine Studie von Murkin et al. ergab, dass α -stat-Azid-Base-Management zur Konservierung und pH-stat-Management zur Zerstörung der Autoregulation beiträgt (Murkin JM, 1987). Für beatmete Neugeborene konnten Kaiser et al. zeigen, dass eine progrediente Hyperkapnie ein Ausbrechen der cerebralen Autoregulation zur Folge hat und der systemische Druck passiv die cerebrale Perfusion reguliert (Kaiser JR, 2005).

Dass Hyperkapnie eine Erhöhung des cerebralen Blutflusses zur Folge hat, weil es zur cerebralen Vasodilatation kommt, wird nicht infrage gestellt (Gibbs FA, 1935) (McCulloch TJ, 2000) (Kaiser JR, 2005) (Gelb AW, 2008) (Ni Chonghaile M, 2005). Im Zuge der Hyperkapnie zeigt sich der stetige, vom systemischen Druck unabhängige cerebrale Blutfluss bei höheren systemischen Blutdruckwerten als bei Normokapnie. Es ergibt sich bei Hyperkapnie somit ein höherer cerebrale Blutfluss, als dies bei identischen Blutdruckwerten bei Normokapnie der Fall ist. Folglich kommt es bei schwerer Hyperkapnie zur maximalen Dilatation der Gehirngefäße und einer linearen Veränderung des cerebralen Blutflusses in

Abhängigkeit vom systemischen Blutdruck. Das gilt bereits für verglichen mit der Normokapnie niedrige systemische Blutdruckwerte (Lingzhong Meng, 2015).

Umgekehrt sinkt bei Hypokapnie der cerebrale Blutfluss, weil es zur Vasokonstriktion der cerebralen Blutgefäßen kommt. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass Hypokapnie zu einer spürbaren Abschwächung der cerebralen Reaktivität führt oder sogar deren Ende bedingt, falls sich eine Hypotonie ergibt, wie sie beispielsweise bei Blutverlust oder bei einer Reaktion auf Medikamente bzw. die Anästhesie auftreten kann (Harper AM, 1965) (Whitelaw A, 1991) (Artru AA, 1984) (Artru, 1986) (Artru, 1985) (Matta BF, 1995) (Endoh H, 1999) (Okuda Y, 1976). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass diese Studien den unmittelbaren Effekt der Hypokapnie auf die cerebrale Autoregulation nicht im Detail betrachtet haben (Lingzhong Meng, 2015). Wie Blutfluss und Blutdruck genau zusammenhängen, wenn es bei Hypokapnie zu hohen Blutdruckwerten kommt, bleibt daher ungeklärt. Blutfluss und Blutdruck zeigen entweder bei niedrigen oder bei hohen Blutdruckwerten einen linearen Zusammenhang (Lingzhong Meng, 2015).

Klar ist, dass der systemische Blutdruck sowie der paCO_2 -Wert entscheidenden Einfluss auf den cerebralen Blutfluss haben, weshalb während des HLM-Einsatzes strikt auf die Einhaltung des autoregulatorischen Bereichs geachtet werden muss. Ziel ist ein systemischer Blutdruck, der im Mittel zwischen 60 und 150 mmHg liegt, sowie paCO_2 -Werte von 4,7 bis 5,3 kPa bzw. 35 bis 40 mmHg (S`everdija EE, 2015) (Paulson OB, 1989). Wichtig ist, den mittleren arteriellen Blutdrucks durch Kontrollen innerhalb des autoregulatorischen Bereichs zu halten, sodass im Verlauf des HLM-Einsatzes die Hyperkapnie und die Hämodilution verhindert werden, um auf diese Weise die CA aufrechtzuerhalten und das postoperative Risiko für neurologische Komplikationen zu senken (Vranken NP, 2017). Auch wenn die Literatur keine eindeutige Antwort darauf gibt, wie cerebrale Oximetrie-Messungen und die Entstehung von Komplikationen zusammenhängen, scheint es zwingend notwendig, mehr darauf zu achten, dass die CA intakt bleibt, und sich nicht darauf zu beschränken, dass die cerebralen Sättigungswerten eine bestimmte Schwelle nicht unterschreiten (Vranken NP, 2017).

Schlussfolgernd, weil das Delir eine multifaktorielle Komplikation darstellt, wobei der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine während der herzchirurgischen Operationen in meisten Fällen einen unvermeidlichen Faktor darstellt, war es uns wichtig mögliche Zusammenhänge zwischen den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und dem Auftreten des Delirs ausführlicher zu untersuchen.

2 Fragestellung

Diese Arbeit hat das Ziel, die Zusammenhänge zwischen klinischen Faktoren (prä-, intra- und postoperativ) und dem Auftreten eines postoperativen Delirs nach herzchirurgischen Eingriffen zu untersuchen. Im Mittelpunkt steht die statistische Analyse der Faktoren, welche den größten Einfluss auf die Delir-Entwicklung haben (Prädiktoren) mittels logistischer und COX-Regression. Damit sind in erster Linie fünf Aufgaben verbunden:

- 1) Zunächst ist es erforderlich, die Häufigkeit eines postoperatives Delirs nach Herzoperationen zu ermitteln, wobei sich insbesondere die Frage stellt, welchen Einfluss der Operationstyp (mit und ohne Eröffnung der Herzkammer) darauf hat. Gegebenenfalls ist zu überprüfen, wie sich das Auftreten eines Delirs je nach operativer Vorgehensweise unterscheidet.
- 2) Zu überprüfen ist außerdem, inwiefern das Auftreten eines Delirs mit den präoperativen Laborwerten sowie spezifischen Merkmalen der Patienten zusammenhängt (z. B. präoperatives HB und CDT-Niveau, Alter, Nebenerkrankungen). Diese Faktoren gilt es zu bewerten, um präoperative Delir-Prädiktoren identifizieren zu können.
- 3) Ebenfalls von Interesse ist der Einfluss intraoperativer Faktoren auf das Risiko eines Delirs. Neben dem Operationstyp zählen dazu OP-Zeiten, HB-Abfall an der HLM, Blutgase- und Temperaturniveau während des HLM-Einsatzes. Hier geht es darum, intraoperative Delir-Prädiktoren zu bestimmen.
- 4) Zu prüfen sind schließlich auch Zusammenhänge zwischen Delir und postoperativen Faktoren. Zu denken ist hier insbesondere an die Anzahl der transfundierten Blutprodukte, die während des HLM-Einsatzes bzw. auf der Intensivstation transfertiert werden (z. B. EK, FFP und TK), ein auftretendes Vorhofflimmern auf der Intensivstation oder die Dauer der Beatmung. Zu berücksichtigen sind jedoch auch weitere postoperative Delir-Prädiktoren.
- 5) Abschließend soll auf Basis der durchgeführten Regressionsanalysen ein Delir-Kalkulator entwickelt werden, der eine Prognose für die Wahrscheinlichkeit eines Delirs erlaubt.

3 Material und Methoden

Die vorliegende retrospektive Studie fand an der Klinik der Herz- und thorakalen Gefäßchirurgie der Phillips-Universität in Marburg statt. Zur Datengewinnung wurden Krankenakten von Patienten ausgewertet, die sich zwischen Juni 2017 und September 2018 am UKGM Marburg einer herzchirurgischen Operation mit HLM-Einsatz unterziehen lassen mussten. Die Datenerfassung erfolgte anonymisiert. Eine informierte Einwilligung der Patientinnen und Patienten wurde von der Ethikkommission für nicht notwendig erachtet.

3.1 Patientenkohorten

Die Datenerfassung betraf je 150 Patientinnen und Patienten mit einer ACB- sowie einer Herzklappen-, Aorten- oder kombinierten Operation. Es wurde zwischen Patienten differenziert, bei denen eine Eröffnung der Herzkammer erfolgte, und solchen, bei denen dies nicht der Fall war. Dadurch sollen die Bestimmungsfaktoren der Delir-Entwicklung von den Effekten möglicher Luftembolien separiert werden, da anzunehmen ist, dass bei einer Herzkammereröffnung stets kleinere Luftembolien im Gehirn entstehen. Als Anschlusskriterien wurde ein Alter über 18 Jahren sowie eine Herzoperation mit HLM definiert. Ausschlusskriterien, bei denen Patientinnen und Patienten nicht einbezogen wurden, waren das Auftreten eines postoperativen Schlaganfalls oder der eintretende Tod. Zudem wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, welche sich einer Aorten-Operation mit Kreislaufstillstand unterzogen, da die speziellen Eigenschaften der Gehirnperfusion während des Kreislaufstillstandes die Ergebnisse verfälschen würden.

3.2 Anästhesie-Protokoll

Die Anästhesieinduktion erfolgte bei allen Patienten regelhaft, indem eine arterielle Linie, ein ZVK, ein DK und eine ITN routinemäßig angewendet wurden. In allen Fällen fand eine Messung der Körpertemperatur im Ösophagus und in der Harnblase statt. Der üblichen Routine entsprechend kamen transösophageale Echokardiographie und ‚cell saver‘ zum Einsatz. Die Saaltemperatur wird generell mit 24 °C angegeben. Für die Induktion der Anästhesie wurde auf Dormicum, Propofol, Sufentanil und Esmeron zurückgegriffen und für die Weiterführung Sevofluran und eine kontinuierliche Sufentanil-Infusion verwendet. Zur Inotropie nach dem HLM-Einsatz erhielten die Patienten Dobutamin sowie Noradrenalin als Vasopressor. Die Gabe von Cyclokapron als Kurz- und Dauerinfusion i.v. diente jeweils der Hämostase. Als antibiotische Prophylaxe kam als Standard Cefuroxim 1,5

g i.v. zum Einsatz, alternativ wurde bei einer Unverträglichkeit auf Vancomycin 1,0 i.v. zurückgegriffen. Bezüglich der HLM kam jeweils ein NIRS-Monitoring zum Einsatz.

3.3 Operatives Vorgehen

Die mediane Sternotomie erfolgte unter Apnoe. Im Anschluss an eine systemische Heparinisation sowie eine Kannulation der Aorta ascendens und des rechten Vorhof fand die Initialisierung einer extrakorporalen Perfusion mittels HLM (non pulsatiler Fluss) statt. Im Einsatz waren eine Rollerpumpe des Modells S5 der Firma Sorin Group/LivaNova (Durchmesser 150 mm) und ein Membrane-Oxygenator des Modells Inspire der Firma LivaNova 8 mit PH.I.S.I.O.-Beschichtung. Die Füllung der HLM bestand aus einer Prime-Infusion aus 1000 ml Ringer-Acetat, 250 ml Mannitol 20 %, 5000 IE Heparin und 500 mg Tranexamsäure. Die systemische Gabe von Heparin wurde mit 400 IE/kg vor der HLM dosiert. War der volle Bypassfluss von $2,5 \text{ l/m}^2 \text{ Körperoberfläche} \cdot \text{min}$ erreicht, erfolgte die Initialisierung einer ventrikulären Fibrillation sowie eines Herzarrest, wobei nach dem Kross-Klemmen der Aorta Bretschneider-Lösung oder warme Calafiore-Blut-Lösung zur Kardioplegie genutzt wurde. Auf die Einleitung einer milden Hypothermie mit 32 bis 34 °C folgte ein Säure-Base-Management im Sinne des pH-stat-Regimes. Im Anschluss an die Myokardrevascularisation bzw. die chirurgische Korrektur von Klappen- und Aortenpathologie erfolgten die Erwärmung und das stufenweise Weaning der HLM sowie die Antagonisierung des Heparin mittels 80- bis 100-prozentig dosiertem Protamin. Postoperativ wurden alle Patienten unter Beatmung auf die Intensivstation verlegt.

3.4 Postoperative Delir-Diagnostik

Das Auftreten vom postoperativen Delir wurde bei extubierten Patienten auf der Intensivstation mit einem CAM-ICU-Test (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) evaluiert (Klugkist M, 2008) (Guenther U, 2010). Das CAM-ICU wurde einmal am Tag von einem Stationsarzt durchgeführt. Wenn ein Patient ein positives Ergebnis des Tests wenigstens einmal in 48 Stunden nach der Extubation hatte (Evered L, 2018)), wurde er als Delir-Patient definiert. Das Delir wurde bei einer Unaufmerksamkeit in Kombination mit einem gestörten Vigilanz-Zustand oder einem gestörten Denken (Guenther U, 2010) (Ely E) diagnostiziert. Ein Patient konnte als ein nicht mehr deliranter Patient eingestuft werden, wenn er über 24 Stunden CAM-ICU negativ war.

Ein 2-stufiger Ansatz zur Beurteilung des Bewusstseins wurde entnommen von der Übungsleitfaden, Ely et al. (Ely E) „Confusion Assessment Method (CAM)“ für Intensivstationen (CAM-ICU). Die Stufe 1 erfasst die Sedierung nach der „Richmond

Agitation and Sedation Scale“ oder „RASS“ (siehe Tabelle 1). Falls RASS –4 oder –5 war, dann sollte die weitere Untersuchung beendet und späte wiederholt werden. Falls RASS über –4 (–3 bis +4) war, dann sollte die Untersuchung weitergeführt werden.

Die Stufe 2 erfasst die Delir-Einstufung als ein gleichzeitiges Vorhandensein von mindestens 3 Merkmalen: einer akuten Veränderung oder fluktuierenden Verlauf des geistigen Zustands (Merkmale 1), einer Aufmerksamkeitsstörung (Merkmale 2), eines unorganisierten Denken (Merkmale 3) oder einer Bewusstseinsstörung (Merkmale 4) (siehe Abbildung 1 und 2).

Tabelle 1. RASS Skala

+4	sehr streitlustig gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	sehr agitiert aggressiv, zieht Drainagen und Katheter heraus
+2	agitiert häufige ungezielte Bewegungen, kämpft gegen das Beatmungsgerät
+1	unruhig ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig
0	aufmerksam, ruhig
–1	schläfrig nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen und Augenkontakt ≥ 10 sec)
–2	leichte Sedierung kurzes Erwachen, Augenkontakt auf Ansprache < 10 sec.
–3	mäßige Sedierung Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt
–4	tiefe Sedierung Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen durch Berührung
–5	nicht erweckbar Keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung

Merkmal 1: akuter Beginn oder schwankender Verlauf Positiv, wenn entweder in 1A oder 1B mit JA beantwortet		Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>
1 A: Ist der geistige Zustand des Pat. anders als vor der Erkrankung? ODER 1 B: Zeigt der Pat. in den letzten 24 h Veränderungen in seinem Geisteszustand, z.B. anhand der Richmond-Skala (RASS), Glasgow Coma Scale (GCS) oder vorausgeganener Delir-Einstufung?			
Merkmal 2: Aufmerksamkeitsstörung Positiv, wenn einer der beiden Scores (2A <u>oder</u> 2B) kleiner als 8 ist. Zuerst die ASE-Buchstaben versuchen. Falls Pat. diesen Test durchführen kann und das Ergebnis eindeutig ist, Ergebnis dokumentieren und weiter zu Merkmal 3. Falls der Pat. den Test nicht schafft <u>oder</u> das Ergebnis nicht eindeutig ist, werden die ASE-Bilder angewendet. Falls beide Tests notwendig sind, werden die Ergebnisse der ASE-Bilder zur Einstufung verwendet.		Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>
2 A: ASE-Buchstaben: Einstufung notieren (NE für nicht erfasst) <u>Anleitung:</u> Sagen Sie dem Patient: „Ich lese Ihnen jetzt hintereinander einige Buchstaben vor. Wenn Sie ein „A“ hören, drücken Sie meine Hand.“ Dann die folgenden Buchstaben in normaler Lautstärke vorlesen: A N A N A S B A U M (alternativ könnte z.B. A B R A K A D A B R verwendet werden) Einstufung: als Fehler wird gewertet, wenn Pat. die Hand bei einem „A“ nicht drückt und wenn Pat. die Hand bei einem anderen Buchstaben als dem „A“ drückt.		Summe (von 10): _____	
2 B: ASE-Bilder: Einstufung notieren (NE für nicht erfasst)		Summe (von 10): _____	
Merkmal 3: unorganisiertes Denken Positiv, wenn die Summe aus Score 3A und 3B weniger als 4 ergibt		Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>
3A: Ja/Nein Fragen (entweder Set 1 oder Set 2 verwenden, falls notwendig tageweise abwechseln)		Summe (3A und 3B) _____ (max. 5)	
Set 1 1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser? 2. Gibt es Fische im Meer? 3. Wiegt ein Kilo mehr als 2 Kilo? 4. Kann man mit einem Hammer Nägel in die Wand schlagen?	Set 2 1. Schwimmt eine Ente auf dem Wasser? 2. Leben Elefanten im Meer? 3. Wiegen zwei Kilo mehr als ein Kilo? 4. Kann man mit einem Hammer Holz sägen?		
Summe _____ (1 Punkt für jede richtige der 4 Antworten, max. also 4)			
3B: Aufforderung Sagen Sie dem Pat.: „Halten Sie so viele Finger hoch“, (Untersucher hält 2 Finger hoch) „jetzt machen Sie dasselbe mit der anderen Hand“ (ohne dass erneut die Anzahl der gewünschten Finger genannt wird). Falls Pat. nicht beide Arme bewegen kann, wird für den 2. Teil der Frage die Anleitung „fügen Sie einen Finger hinzu“ gegeben. Summe _____ (max. nur 1 Punkt, wenn Pat. alle Anleitungen vollständig ausführen kann)			
Merkmal 4: Bewusstseinsstörung Positiv, wenn der aktuelle RASS von Null verschieden ist		Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>
Gesamt CAM-ICU (Merkmale 1 und 2 UND entweder 3 oder 4 positiv)		Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>

Abbildung 1. CAM-ICU Arbeitsblatt

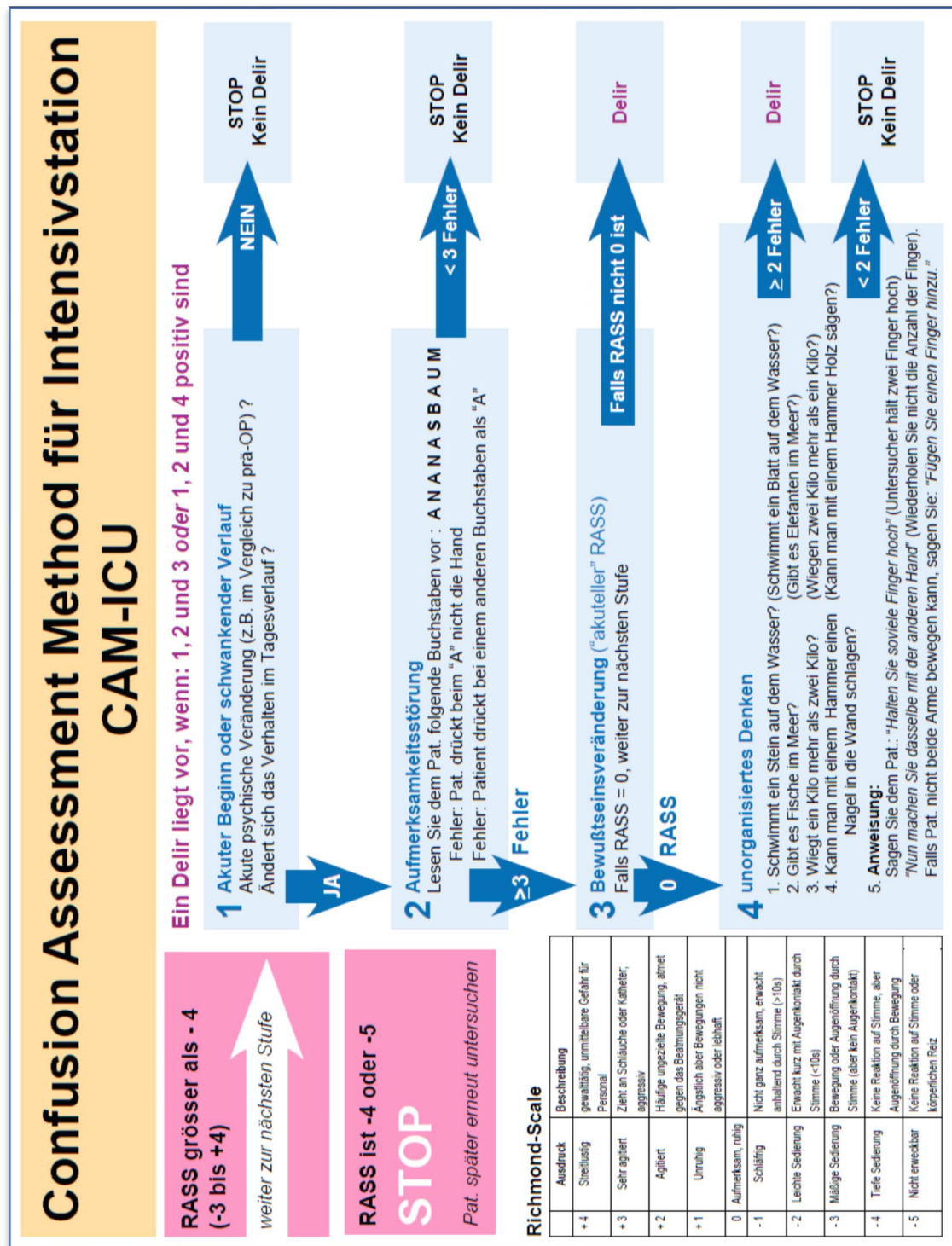


Abbildung 2. Das auf der Intensivstation angewendete CAM-ICU Fließschema („Confusion Assessment Method (CAM)“ für Intensivstationen (CAM-ICU). Übungsleitfaden, Ely et al.)

3.5 Datenerhebung

Bei allen Patienten wurden folgende Parameter retrospektiv erhoben:

- Präoperativ: Alter, BMI, Geschlecht, Anwesenheit von der arteriellen Hypertonie, Diabetes, COPD, das Niveau des Hämoglobins, Hämatokrit und CDT.
- Intraoperativ (auch während der HLM): Die Zeit der Operation, der HLM, der Ischämie, der Reperfusion, die niedrigste Temperatur an der HLM (im Ösophagus gemessen), HLM-Variablen: Flüssigkeit-Bilanz, die minimale Werte des Hämoglobins, die maximale Lactat-Werte, maximale und minimale Werte von paO_2 , paCO_2 , indexierte pro 1 kg Gewicht Werte von paO_2 , paCO_2
- Postoperativ: Erster Hämatokrit und Hämoglobin nach der Operation, die Zahl der gegebenen Blutkonserven (EK, FFP, TK), Auftreten des Vorhofflimmerns, Beatmungsdauer.

3.6 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden in Form von MS Excel-Tabellen gespeichert (Microsoft Corp., Redmond, USA) und mittels IBM SPSS 25 (Armonk, NY, USA) statistisch analysiert. Berechnet wurden zunächst jeweils Mittelwert und Standardabweichung (SD), Minimal- und Maximalwert, IQR (25-75) sowie Odds und Hazards Ratio mit 95 % KI.

- A. Um Unterschiede zwischen Gruppen zu identifizieren, wurde ein parametrischer Test (ungepaarter, zweiseitiger t-Test), ein nichtparametrischer Test (Mann-Whitney Test) und ein Pearson-Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Als signifikant wurden p-Werte unter 0,05 gewertet.
- B. Um Prädiktoren der Delir-Entwicklung zu identifizieren, wurde eine logistische Regression berechnet. Zur Schätzung des Effekts der Variablen auf die relative Delir-Wahrscheinlichkeit wurde die Odds Ratio ($\text{Exp}(B)$) bestimmt. Zur Qualitätsbestimmung des genutzten statistischen Modells wurde die ROC-Kurve analysiert. Die Evaluation der Effektstärke der Regressionsmodelle erfolgte mittels Cohens f.
- C. Um unter den HLM-Variablen Prädiktoren für die Entwicklung eines Delirs zu finden, wurde eine COX-Regression berechnet. Die Untersuchung umfasste verschiedene Variablen (HLM-Variablen), deren Effekt auf die Delir-Entwicklung während des HLM-Einsatzes (während der HLM-Zeit) betrachtet wurde. Um den

Einfluss der Variablen auf das Risiko, dass es zum Delir kommt, zu bewerten, wurde die Hazards Ratio ($\text{Exp}(B)$) bestimmt.

- D. Die ermittelten Regressionskoeffizienten wurden für die Konstruktion eines Delir-Kalkulators in Excel genutzt, um die Wahrscheinlichkeit einzuschätzen zu können, dass es zum Delir kommt.

4 Ergebnisse

4.1 Häufigkeit des postoperativen Delirs

In der gesamten Patientenkohorte kam es in 31 % der Fälle (93 Patienten) postoperativ zum Delir. Der Anteil war in der ACB-Gruppe mit 28,7 % (43 Patienten) etwas niedriger als in der Klappen-/Aorten-Gruppe mit 33,3 % (50 Patienten) (Tabelle 2, Abbildung 3). Gemäß des Ergebnisses des Pearson-Chi-Quadrat-Tests existiert jedoch kein Zusammenhang zwischen der Delirhäufigkeit und dem Operationstyp (ACB oder Klappen/Aorten) (Chi-Quadrat (1) = 0,764, $p = 0,382$, $n = 300$) (Tabelle 3). Auch beim Mann-Whitney-Test ergibt sich bezüglich der Häufigkeitsverteilung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($z = -0,872$; $p = 0,383$). Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab, dass die Delirverteilung in ACB- und Klappen-Gruppe nicht der Normalverteilung entspricht (ACB-Gruppe: $D = 0,45$; $P < 0,001$; $N = 150$. Klappen/Aorten-Gruppe: $D = 0,426$; $P < 0,001$; $N = 150$).

Tabelle 2. Häufigkeit des Delirs in Gruppen

		Gesamt	Kein Delir	Delir
Gesamtgruppe	n	300	207	93
	%	100,0	69,0	31,0
ACB-Gruppe	n	150	107	43
	%	100,0	71,3	28,7
Klappen/Aorten-Gruppe	n	150	100	50
	%	100,0	66,7	33,3

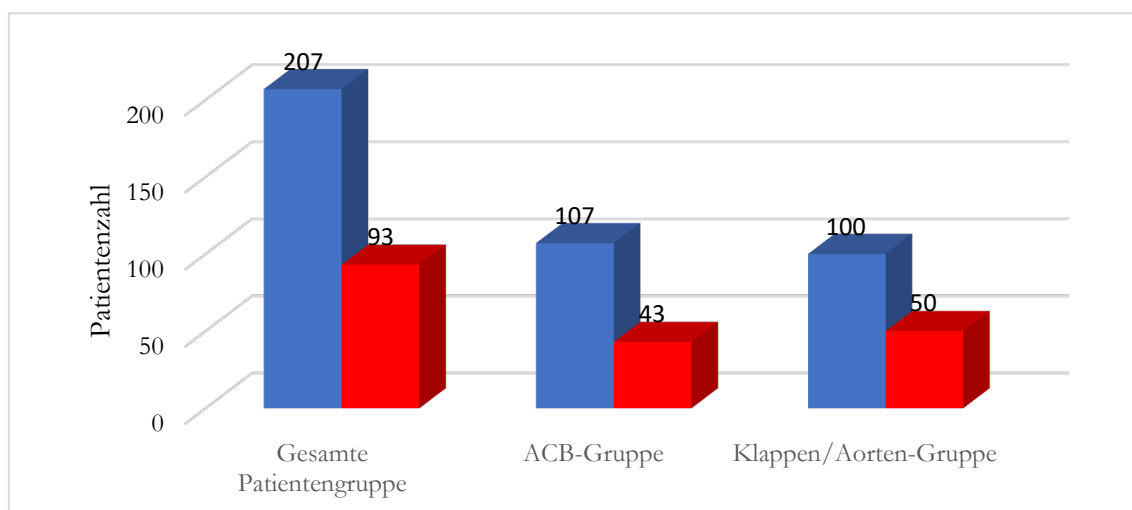


Abbildung 3. Häufigkeit des Delirs nach Herzoperationen

Tabelle 3. Der Pearson Chi-Quadrat Test zwischen dem OP-Typ und Delir-Auftreten

	Wert	df	Asympt. Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,764 ^a	1	,382
Kontinuitätskorrektur ^b	0,561	1	,454
Likelihood-Quotient	0,764	1	,382
Zusammenhang linear-mit-linear	0,761	1	,383
Anzahl der gültigen Fälle	300		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 46,50.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

4.2 Auswertung der präoperativen Patientendaten

Die statistische Analyse mittels t-Test und Mann-Whitney-Test ergab für beide Patientengruppen keine relevanten statistischen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines Delirs einerseits und den soziodemografischen Faktoren, wie BMI und Geschlecht, sowie dem Vorhandensein von Vorerkrankungen (Arterielle Hypertonie, Diabetes, COPD, Alkoholabusus) andererseits (Tabelle 4). Ausnahme war jeweils das Patientenalter ($z = -2,930$; $P = 0,003$ in der ACB-Gruppe bzw. $z = -3,529$; $P < 0,001$ in der Klappen-/Aorten-Gruppe).

Tabelle 4. Demographische Patientendaten

	ACB-OP				Klappen-/Aorten-OP			
	kein-Delir		Delir		kein-Delir		Delir	
Alter (Jahre)	66,6	± 9,5	71,3	± 8,5**	63,3	± 12,6	70,2	± 9,5**
BMI (kg/m ²)	28,2	± 4,7	29,3	± 4,7	27,7	± 5	27,9	± 4,8
Männer (%)	84	(78,5)	33	(76,7)	69	(69)	33	(66)
Art. Hypertonie (%)	92	(86,0)	38	(88,4)	74	(74)	40	(80)
DM (%)	47	(43,9)	22	(51,2)	19	(19)	14	(28)
COPD (%)	18	(16,8)	10	(23,3)	10	(10)	9	(18)
A. Abusus (%)	2	(1,9)	2	(4,7)	2	(2)	1	(2)

Werte als Mittelwert ± Standardabweichung oder Patientenzahl mit Prozenten Angaben

* = $p < 0,05$ vs. kein-Delir in derselbe OP-Gruppe, ** = $p < 0,01$ vs. kein-Delir in derselbe OP-Gruppe

Bezüglich der präoperativen Laborwerte ergab sich im Mann-Whitney-Test lediglich beim präoperativen Hämoglobinwert in der Klappen/Aorten-Gruppe ein signifikanter Unterschied ($z = -2,048$; $P = 0,04$ zwischen Subgruppen mit und ohne Delir). Alle übrigen betrachteten Laborwerte der Patienten mit und ohne Delir (Hämoglobin, Hämatokrit und CDT Niveau) zeigten in den einzelnen Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 5).

Tabelle 5. Präoperative Laborwerte der Patienten

	ACB-OP		Klappen/Aorten-OP	
	kein-Delir	Delir	kein-Delir	Delir
Hb (g/dL)	13,8 \pm 1,55	13,8 \pm 1,96	13,6 \pm 1,7	13,0 \pm 1,8*
Htc (%)	0,40 \pm 0,04	0,40 \pm 0,06	0,40 \pm 0,04	0,39 \pm 0,05
CTD (%)	1,66 \pm 0,52	1,76 \pm 0,37	1,78 \pm 0,62	1,7 \pm 0,56

Alle Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung, Hb - Hämoglobin, Htc - Hämatokrit,

* = $p < 0,05$ vs. kein-Delir in derselbe OP-Gruppe, ** = $p < 0,01$ vs. kein-Delir in derselbe OP-Gruppe.

Das Patientenalter erwies sich in beiden Gruppen als relevante Variable, die Unterschiede waren bei beiden Testverfahren mit $P < 0,001$ signifikant (Tabelle 4, Abb. 4,5).

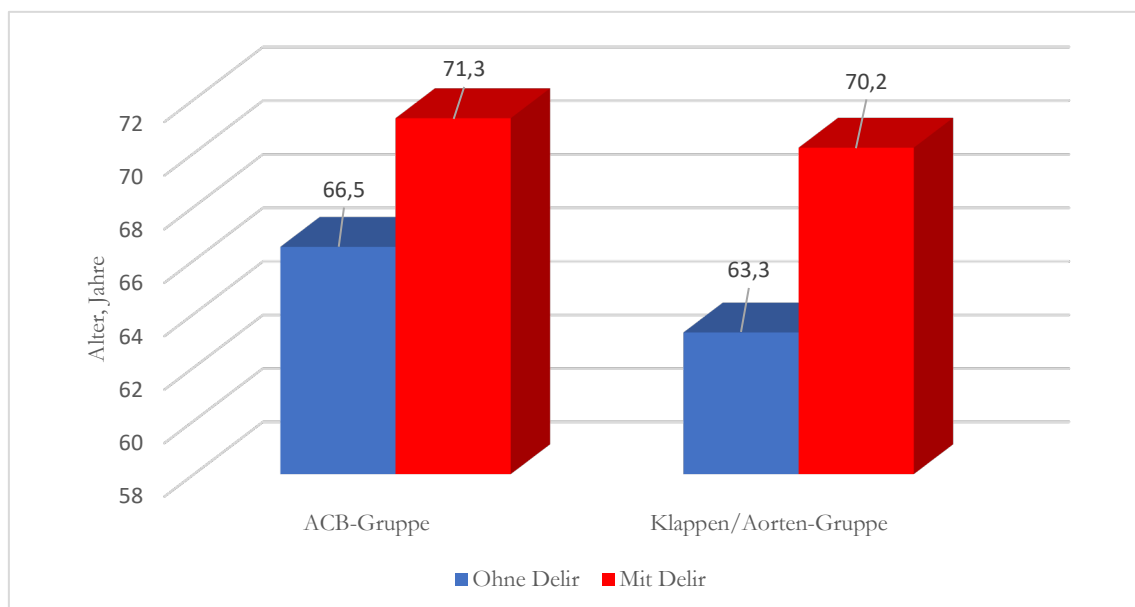


Abbildung 4. Alter der Patienten in Gruppen. Mittelwerte, ($p < 0,001$)

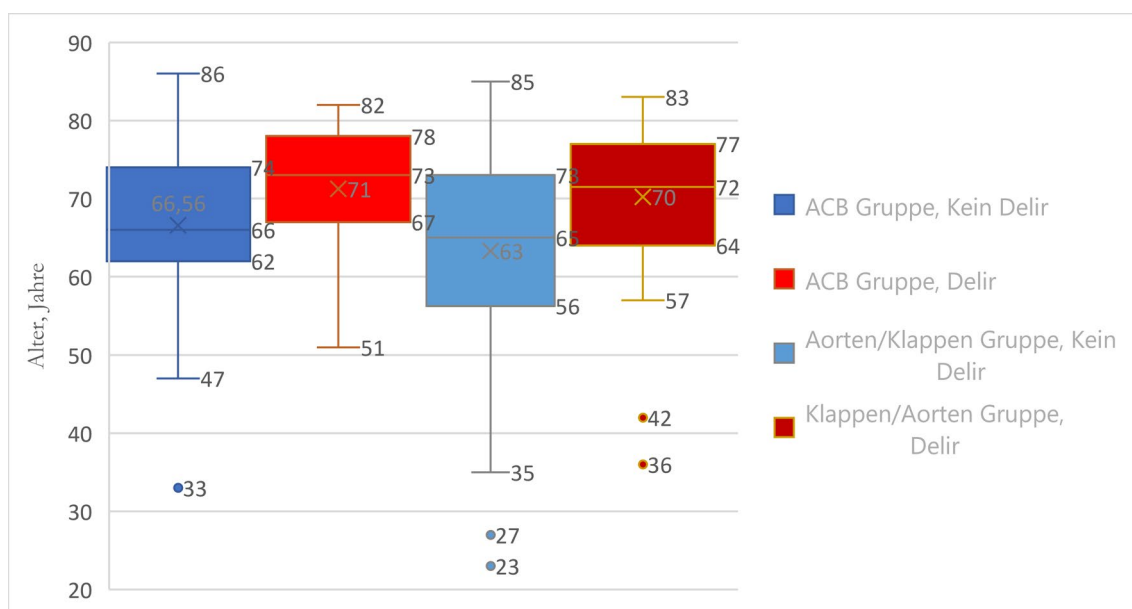


Abbildung 5. Alter der Patienten in Gruppen, $p < 0,01$.

4.3 Auswertung der intraoperativen Patientendaten

Innerhalb der ACB-Gruppe unterschieden sich OP-, HLM-, Herzstillstand- und Reperfusion-Zeiten und -Bilanzen bei den Patienten mit Delir nicht signifikant von jenen ohne Delir. Dagegen wiesen Patienten der ACB-Gruppe mit Delir eine signifikant geringere Minimaltemperatur an der HLM auf als Patienten ohne Delir ($33,7 \pm 1,5$, $n = 43$ und $34,1 \pm 0,63$, $n = 107$ bzw. $t(150) = 2,145$, $P = 0,034$, $P < 0,05$ im t-Test) (Tabelle 6). Durch den Kolmogorov-Smirnov-Test konnte bestätigt werden, dass die Minimaltemperatur an der HLM normalverteilt ist ($D = 0,049$; $P = 0,2$; $N = 150$). Die Ergebnisse des t-Tests sind folglich verlässlicher als jene des Mann-Whitney-Tests.

Innerhalb der Klappen-Gruppe ergaben sich auf einem Niveau von $P < 0,01$ bei t-Test und Mann-Whitney-Test signifikante Unterschiede zwischen Patienten, die ein Delir entwickelten, und solchen, bei denen dies nicht der Fall war (siehe Tabelle 6) in folgenden Faktoren: die OP-Zeit ($z = -3,298$; $P = 0,001$), die HLM-Zeit ($z = -3,351$; $P = 0,001$), die Ischämie- oder Herzstillstand-Zeit ($z = -3,341$; $P = 0,001$) und die Reperfusion-Zeit ($z = -2,642$; $P = 0,008$) (Abbildung 6).

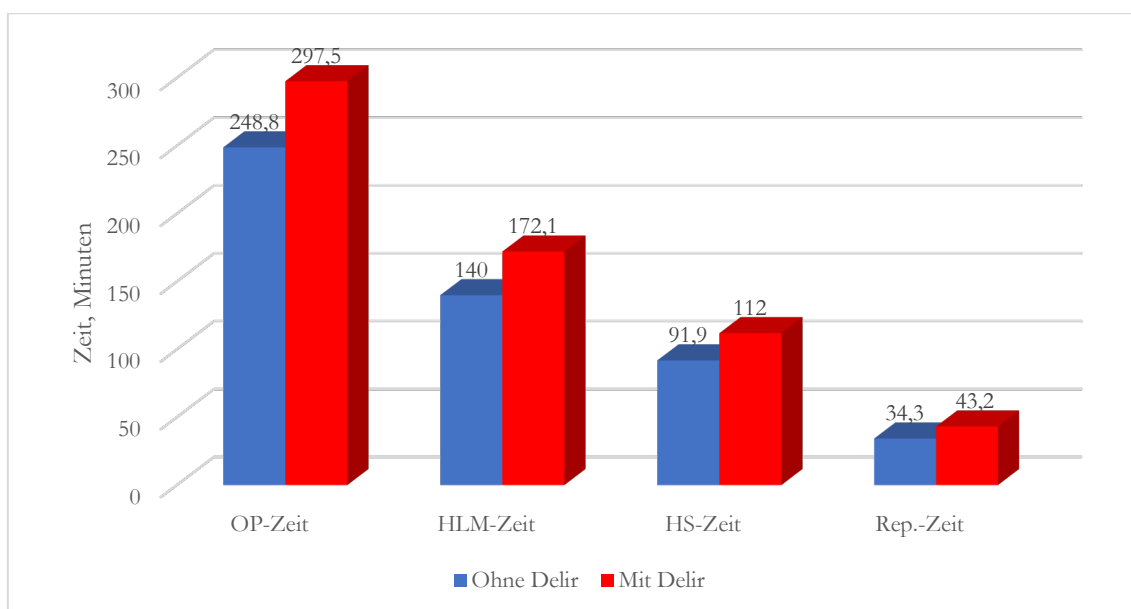


Abbildung 6. Intraoperative Zeiten in der Klappen-/Aorten-Gruppe.

($p < 0,01$ Delir vs. Kein Delir). Operation-Zeit - Operationszeit vom Hautschnitt bis zur Hautnaht; HLM-Zeit - Herzlungenmaschinenzeit; Ischämie-Zeit - Herzstillstandzeit; Reperfusion-Zeit - Herzlungenmaschinenzeit nach Wiedereröffnung der Aorta. Alle Werte sind Mittelwerte.

Tabelle 6. Intraoperative Daten.

	ACB-OP		Klappen-/Aorten-OP	
	kein-Delir	Delir	kein-Delir	Delir
OP-Zeit (min)	253,3 ± 62,8	256,9 ± 71,1	248,8 ± 69,8	297,5 ± 86,3**
HLM (min)	110,2 ± 33,2	109,9 ± 31,9	140,0 ± 46,3	172,1 ± 53,6**
HS-Zeit (min)	68,9 ± 24,8	68,9 ± 26,0	91,9 ± 28,6	112,0 ± 35,9**
Rep- Zeit (min)	32,8 ± 13,5	38,4 ± 26,2	34,3 ± 17,0	43,2 ± 19,8**
Temperatur (°C)	34,1 ± 0,63	33,7 ± 1,5*	33,9 ± 1,7	33,4 ± 2,8
Bilanz (ml)	938 ± 954	701 ± 759	635 ± 1419	1248 ± 1682

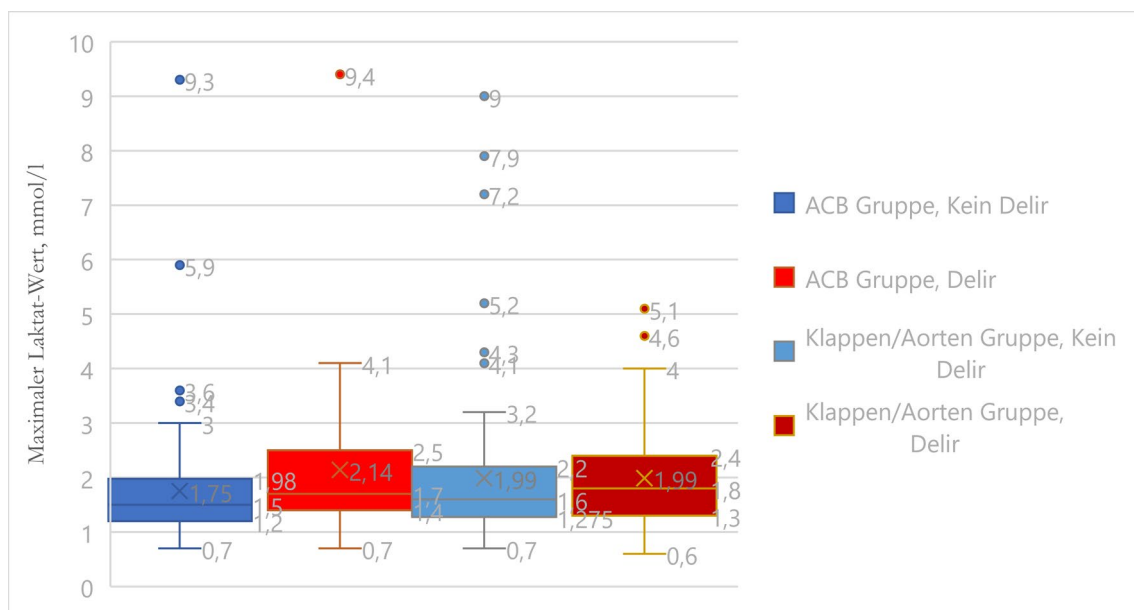
* = $p < 0,05$ vs. kein-Delir in derselbe OP-Gruppe, ** = $p < 0,01$ vs. kein-Delir in derselbe OP-Gruppe, Temperatur - Niedrigste Temperatur an der HLM (Ösophagus).

Der Mann-Whitney-Tests ergibt bei der ACB-Gruppe nur beim Maximalwert des Laktats während des HLM-Einsatzes einen signifikanten Unterschied zwischen den Probanden mit und ohne Delir ($z = -2,347$; $P = 0,019$) (Tabelle 7, Abbildung 7). Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigt, dass die Laktat-Werte nicht normalverteilt sind ($D = 0,198$; $P < 0,001$; $N = 135$), folglich haben die Resultate des Mann-Whitney-Tests eine bessere Aussagekraft. Bei der Klappen-Gruppe waren die betrachteten Laborparameter während der HLM-Behandlung nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 7, Abb. 8).

Tabelle 7. Intraoperative Labordaten

	ACB-OP		Klappen-/Aorten-OP	
	kein-Delir	Delir	kein-Delir	Delir
Min. Hb, g/dL	8,6 ± 1,4	8,5 ± 1,5	8,6 ± 1,6	8,3 ± 1,4
Max. Laktat mmol/L	1,8 ± 1,2	2,1 ± 1,4*	2,0 ± 1,3	2,0 ± 1,0
Min. paO ₂ , mmHg	207,4 ± 38,9	201,5 ± 36,5	208,7 ± 45,2	204,7 ± 39,2
Max. paO ₂ , mmHg	272,1 ± 48,9	274,8 ± 66,1	293,2 ± 57,4	296,0 ± 55,7
Min. paCO ₂ , mmHg	36,5 ± 3,1	36,2 ± 3,2	36,0 ± 3,6	35,4 ± 3,0
Max. paCO ₂ , mmHg	42,7 ± 5,2	42,3 ± 4,1	44,5 ± 6,7	45,9 ± 8,2

* = p<0,05 vs. kein-Delir in derselbe OP-Gruppe, ** = p<0,01 vs. kein-Delir in derselbe OP-Gruppe, Alle Werte als Mittelwert ± Standardabweichung, Hb - Hämoglobin

**Abbildung 7.** Maximale Laktat-Werte während der HLM in Gruppen.

Quartils mit Mittelwerten

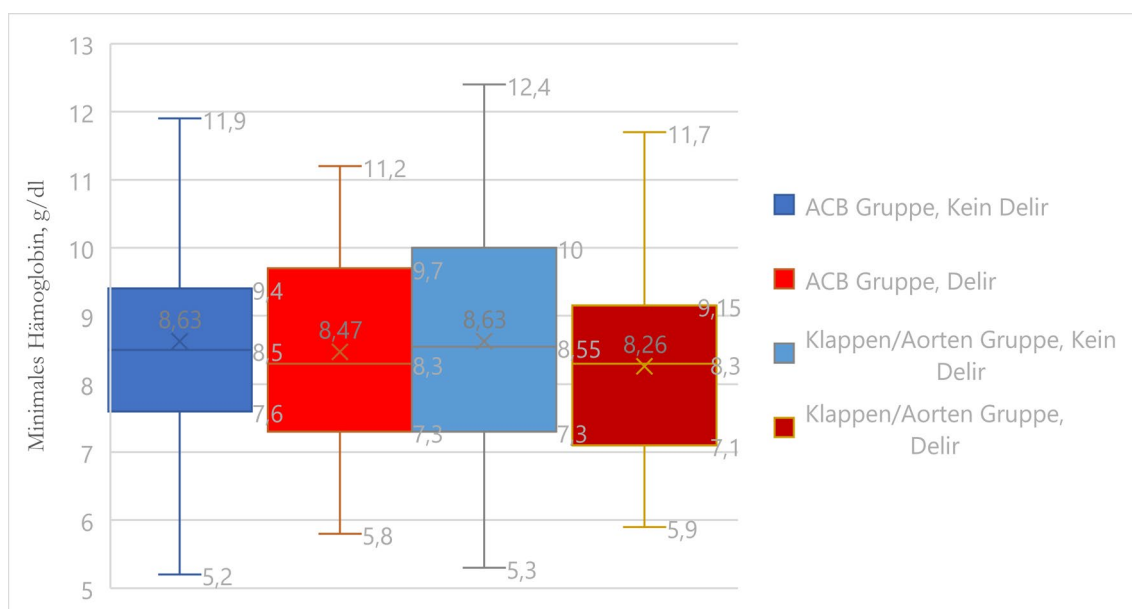


Abbildung 8. Intraoperative Minimale Hämoglobin-Werte während der HLM in Gruppen.

Quartils mit Mittelwerten

4.4 Auswertung der postoperativen Patienten-Daten

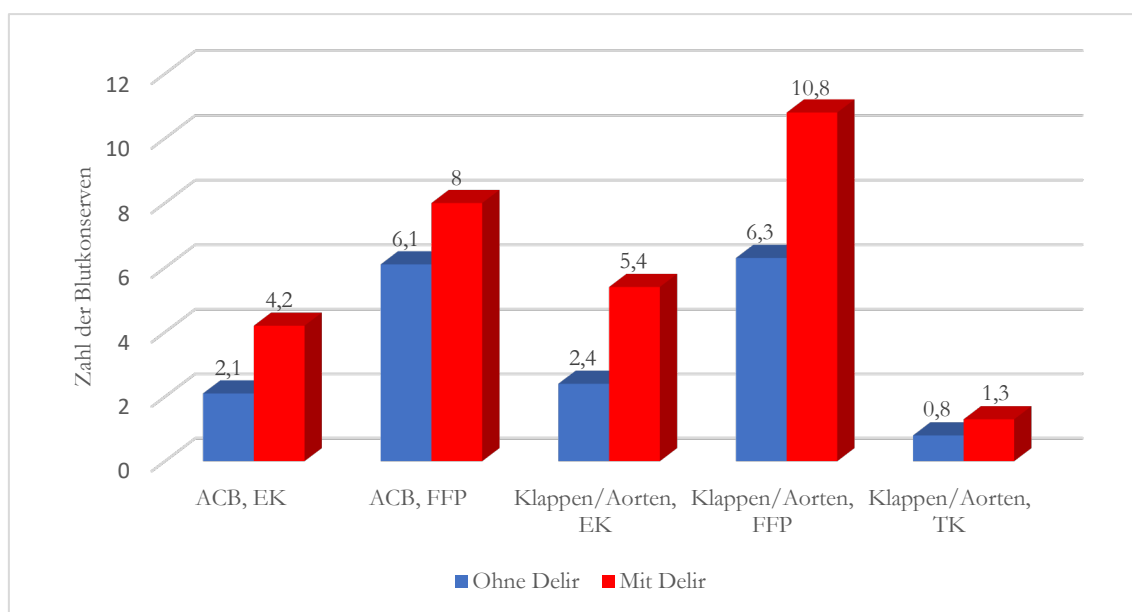
Für die ACB-Gruppe ergaben sowohl t-Test als auch Mann-Whitney Test signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen mit und ohne Delir auf dem Niveau $P < 0,01$ (Tabelle 8) in Bezug auf die Anzahl der gegebenen EK ($z = -3,439$; $P = 0,001$) und FFP ($z = -2,649$; $P = 0,008$) sowie die Beatmungszeit ($z = -4,495$; $P < 0,001$) (Tabelle 8, Abbildung 9, 10). Zudem ist zu erkennen, dass Patienten mit Delir signifikant länger ($P < 0,001$) auf der Intensivstation ($z = -6,163$; $P < 0,001$) und insgesamt im Krankenhaus ($z = -4,486$; $P < 0,001$) betreut werden müssen (Abbildung 11).

Auch bei der Klappen-Gruppe ergeben sich bei beiden Testverfahren signifikante Differenzen ($P < 0,01$) zwischen Patienten mit und ohne Delir. Dies betrifft die Anzahl der gegebenen EK ($z = -4,249$; $P < 0,001$), FFP ($z = -4,112$; $P < 0,001$), TK ($z = -3,08$; $P = 0,002$) sowie die Beatmungszeit ($z = -3,872$; $P < 0,001$) (Tabelle 9, Abbildung 9, 10). Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ($z = -6,575$; $P < 0,001$) und im Krankenhaus insgesamt ($z = -5,437$; $P < 0,001$) waren bei Delirpatienten ebenfalls signifikant größer ($P < 0,001$) (Abbildung 11).

Tabelle 8. Postoperative Patientendaten

	ACB-OP		Klappen-/Aorten-OP	
	kein-Delir	Delir	kein-Delir	Delir
EKs (U)	2,1 ± 2,1	4,2 ± 4**	2,4 ± 3,3	5,4 ± 5,9**
FFPs (U)	6,1 ± 2,9	8 ± 4,2**	6,3 ± 3,4	10,8 ± 7,2**
TKs (U)	0,9 ± 0,8	1,28 ± 1,2	0,8 ± 1,1	1,3 ± 1,2**
BA-Zeit (Stunden)	22,25 ± 18,1	58,35 ± 74,4**	25,2 ± 30,5	52,6 ± 72,7 **
ICU Aufenthalt (Tage)	4,4 ± 2,1	11,5 ± 8,4 **	5,1 ± 6,0	8,8 ± 4,9 **
KKS Aufenthalt (Tage)	11,06 ± 4,9	17,4 ± 10,4 **	11,4 ± 6	15,1 ± 5,6 **
Post-OP VHF (%)	36 (32,7)	16 (37,2)	29 (29)	34 (68) **

EKs - Erythrozyten Konzentraten; FFPs - frische Plasmakonzentrate; TK - Thrombozyten Konzentrate; U - Einheiten (Zahl der Konserven); KKS - Krankenhaus; post-OP VHF - ein postoperativ aufgetretenes Vorhofflimmern. * = $p < 0,05$ vs. kein-Delir in derselben OP-Gruppe, ** = $p < 0,01$ vs. kein-Delir in derselben OP-Gruppe

**Abbildung 9.** Intra- und postoperative Transfusion.

Zahl der gegebenen Blutkonserven: EK und FFP in der ACB-Gruppe und EK, FFP, TK in der Klappen-/Aorten-Gruppe. Mittelwerte, ($p < 0,01$ bei allen, Delir vs. kein-Delir in derselben OP-Gruppe)

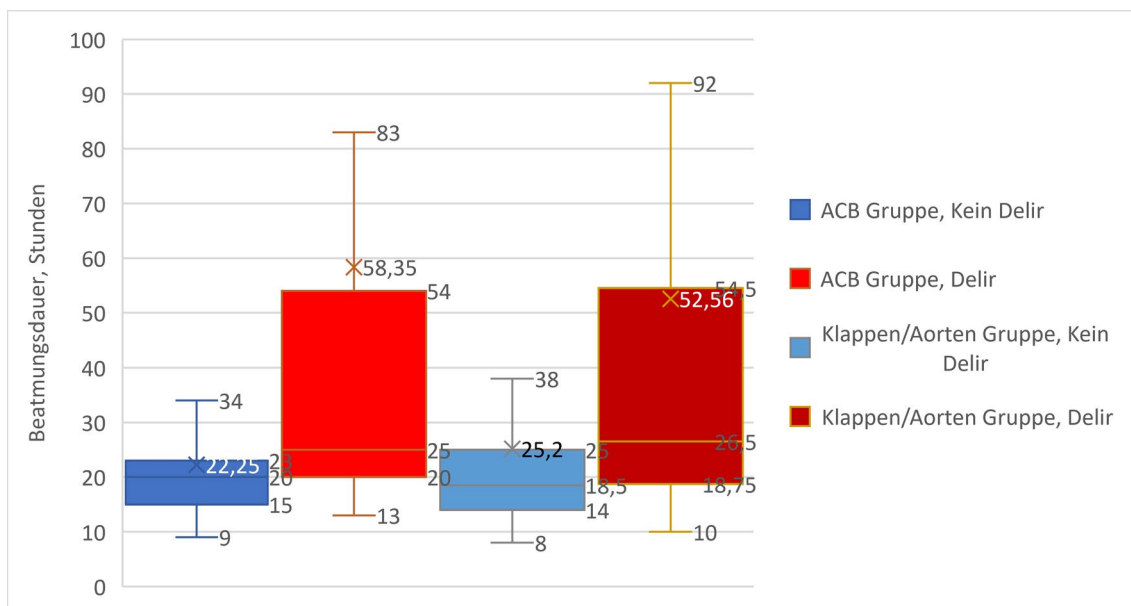


Abbildung 10. Beatmungsdauer in Gruppen. Quartils mit Mittelwerten

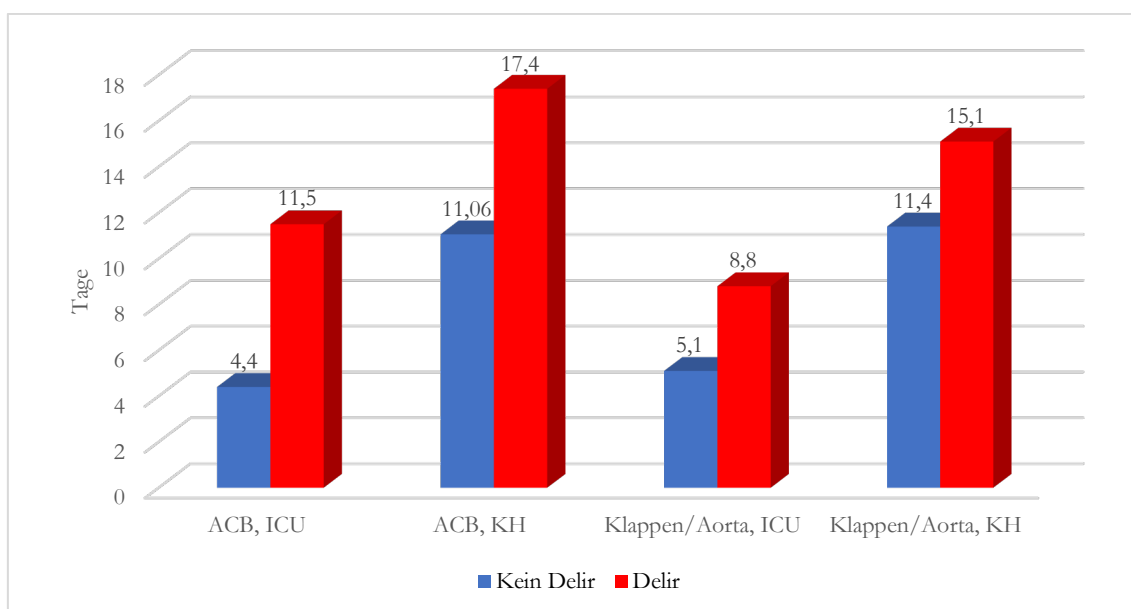


Abbildung 11. Stationäre Aufenthalte der Patienten.

Mittelwerte ($p < 0,01$ bei allen, Delir vs. kein-Delir in derselben OP-Gruppe)

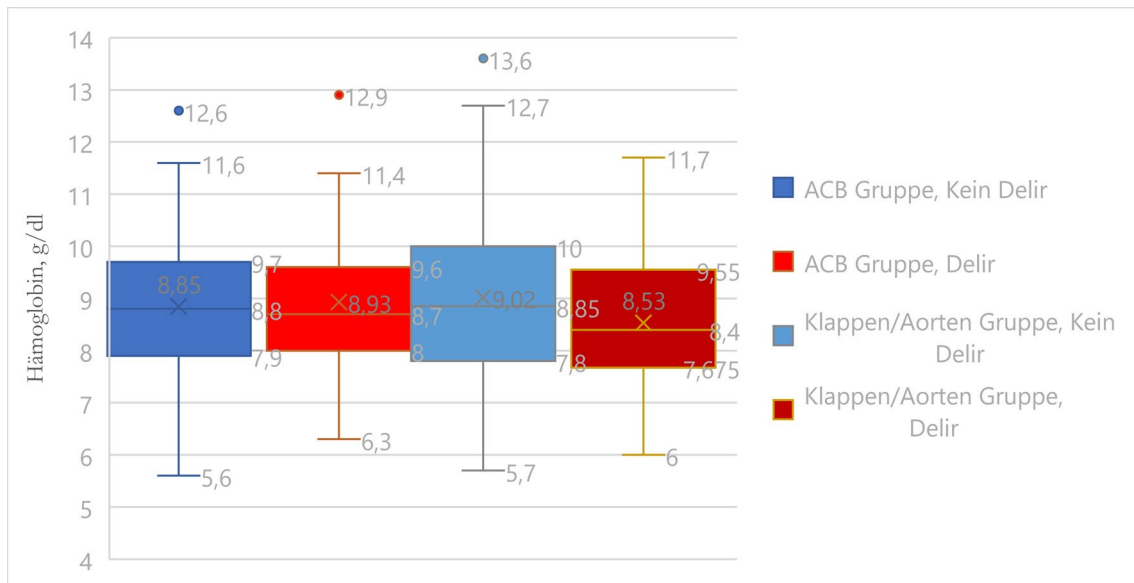
In Bezug auf die erste Blutgasanalyse nach der Operation ließ sich für die Klappen/Aorten-Gruppe mittels t-Test feststellen, dass der erste gemessene Hämoglobinwert mit Signifikanzniveau $P = 0,05$ zwischen den Subgruppen mit und ohne Delir signifikante Abweichungen zeigt ($9,0 \pm 1,52$, $n = 100$ und $8,5 \pm 1,35$, $n = 50$ bzw. $t(150) = 1,908$, $P = 0,05$) (Tabelle 9, Abbildung 12). Die ersten postoperativen Hämoglobinwerte ergeben für beide Gruppen eine Normalverteilung (ACB-Gruppe: $D = 0,05$; $P = 0,2$; $N = 150$. Klappen/Aorten-Gruppe: $D = 0,062$; $P = 0,2$; $N = 150$), was die Anwendung des t-Tests für die statistische Analyse erlaubt.

Tabelle 9. Postoperative Hämoglobinwerte

	ACB		Klappen/Aorten	
	kein-Delir	Delir	Kein-Delir	Delir
1. post-OP-Hb (g/dL)	8,85 ± 1,27	8,9 ± 1,39	9,0 ± 1,52	8,5 ± 1,35*
1. post-OP-Htc (%)	0,26 ± 0,04	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,25 ± 0,04

* - p=0,05, Delir vs. kein-Delir in derselben OP-Gruppe im t-Test

A.



B.

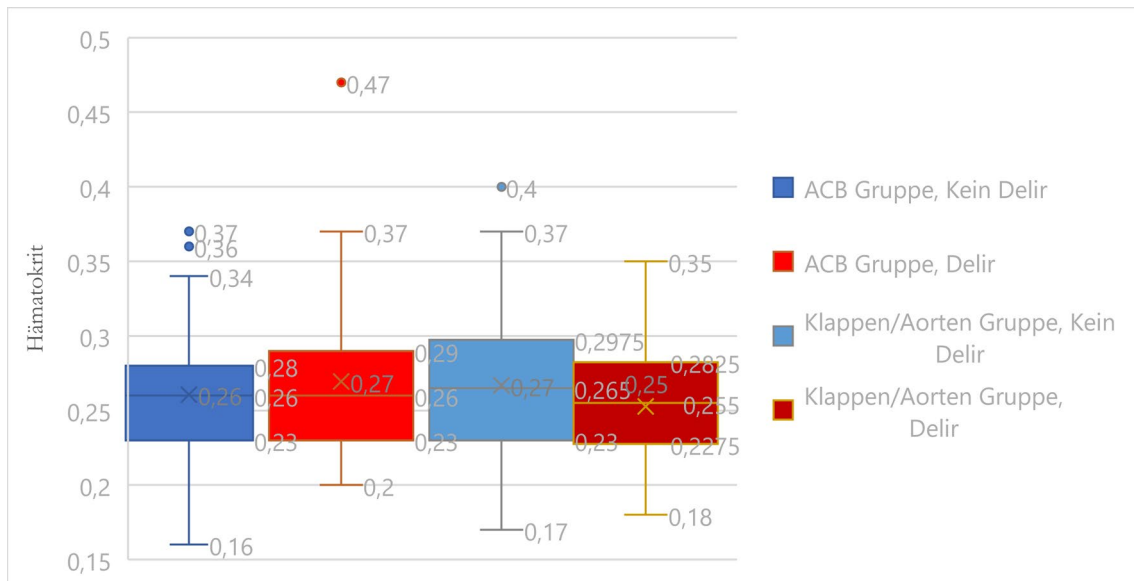


Abbildung 12. Die erste postoperative Hämoglobin-Werte (A) und die erste postoperative Hämatokrit-Werte auf der Intensivstation (B) in Patientengruppen

Die Häufigkeit des postoperativen VHF's in der Klappen-/Aorten-Gruppe war mit einer Signifikanz $p < 0,01$ ($z = -4,674$; $P < 0,001$) unterschiedlich zwischen Patienten ohne und mit Delir (29% und 68% der Patienten in der entsprechenden Subgruppe) (Abbildung 13).

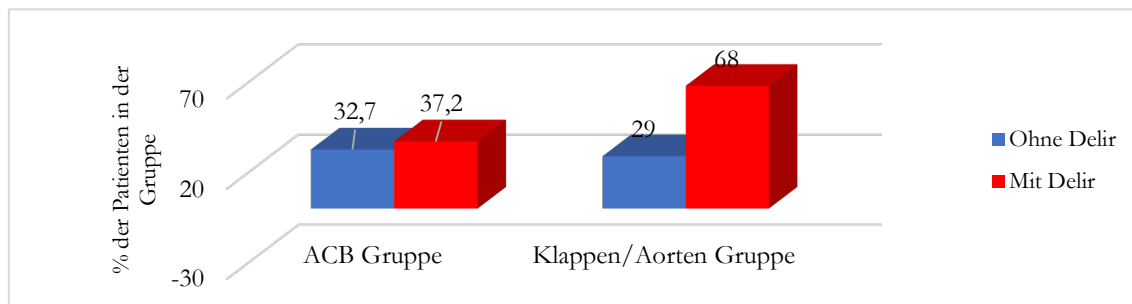


Abbildung 13. Die Häufigkeit des postoperativen VHF's in der Klappen-/Aorten-Gruppe

4.5 Auswertung der Daten durch eine binär logistische Regression.

Mithilfe einer binären logistischen Regression ist es möglich, die Beziehung zwischen einer abhängigen Variable, welche die beiden Werte 0 und 1 annehmen kann, und mehreren unabhängigen Variablen zu untersuchen. Im vorliegenden Fall hat die abhängige Variable die Ausprägungen Delir und kein Delir. Im Kern bestimmt die Regressionsanalyse die Wahrscheinlichkeit, mit welcher die abhängige Variable je nach Ausprägung der unabhängigen Variablen den Wert 1 annimmt, also ein Delir vorliegt (Kleinbaum, 1994.). Mithilfe der logistischen Regression lässt sich folglich eine Aussage treffen, inwiefern die betrachteten unabhängigen Variablen die Wahrscheinlichkeit verändern, dass ein Delir auftritt und wie sie sich auswirken. Weist eine unabhängige Variable eine Wirkung auf die abhängige Variable auf, die statistisch signifikant ist, wird von einem Prädiktor gesprochen. Die binäre logistische Regression kam zum Einsatz, um unter allen analysierten Variablen jeweils Delir-Prädiktoren für sämtliche Patienten, für die ACB-Gruppe und für die Klappen/Aorten-Gruppe zu ermitteln. Die Berechnung des Regressionsmodells beruhte auf einer blockweisen Sammlung der Variablen und ihrem schrittweisen Einschluss mithilfe der Methoden vorwärts schrittweiser LQ (Likelihood-Quotient) und rückwärts schrittweiser LQ. Im Folgenden werden lediglich die Resultate der vorwärts schrittweisen Vorgehensweise erörtert.

Zur Veranschaulichung der Aussagekraft der zugrunde gelegten Modelle enthält der Text auch die berechnete Klassifizierungstabellen. Um den Effekt der Variablen auf die aus dem Modell abgeleitete Delir-Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, wurde die Odds Ratio ($\text{Exp}(B)$) ermittelt. Die logistischen Regression wurde daneben genutzt, um die Delir-Wahrscheinlichkeit für jeden einzelnen Patienten zu berechnen und gesammelt in ROC-

Kurve-Diagrammen zu präsentieren. Diese Kurven und insbesondere die Fläche unter der Kurve (area under the curve) erlauben eine Qualitätsbeurteilung des statistischen Modells. Dessen Vorhersagekraft ist umso besser, je größer die Fläche unter der Kurve ist. Eine Einschätzung der Relevanz der Ergebnisse ist durch die Berechnung der Effektstärke möglich. Dazu wurde der bei der Regressionsanalyse ermittelte Wert für R-Quadrat in die Effektstärke f nach Cohen umgewandelt (Cohen, 1992). Cohen selbst hat eine Einteilung vorgenommen, die eine Bewertung der Effektstärke erlaubt (Cohen, 1988). Demnach stellt ein Wert von $f = 0,10$ einen schwachen Effekt dar, während $f = 0,25$ auf einen mittleren und $f = 0,40$ auf einen starken Effekt schließen lässt.

4.5.1 Gesamte Patientengruppe ohne Trennung der Gruppen

Die vorwärts schrittweise Methode ergab, dass das Patientenalter ($P = 0,000$), die HLM-Zeit ($P = 0,015$), die Beatmungsdauer ($P = 0,009$) sowie die Zahl der transfundierten FFP ($P = 0,004$) unabhängige Delir-Prädiktoren darstellen, wenn die Patienten insgesamt betrachtet und nicht in zwei Gruppen unterteilt werden (Tabelle 10). In den Tabellen 10 und 11 sind die Werte für das Chi-Quadrat und das R-Quadrat nach Nagelkerke zusammengefasst. Die Effektstärke f nach Cohen entspricht 0,70, sodass der Effekt als stark einzustufen ist. Die Wahrscheinlichkeiten für ein Delir, die vorhergesagt werden, sind in Tabelle 13 dargestellt, Abbildung 14 und Tabelle 14 geben die Einschätzung der Regressionsmodellstärke mittels ROC-Kurve wieder.

Tabelle 10. Signifikante Prädiktoren für alle Patienten ohne Trennung auf die Gruppen (Vorwärts schrittweise Methode)

Prädiktoren	B (SE)	P	Exp(B)	95,0% KI für Exp(B)	
Alter	0,076 (0,019)	0,000	1,079	1,040	1,119
HLM-Zeit	0,009 (0,004)	0,015	1,009	1,002	1,016
Beatmungsdauer	0,011 (0,004)	0,009	1,012	1,003	1,020
Transfusion FFP	0,132 (0,046)	0,004	1,142	1,042	1,250

Im Sinne der Vorwärts-Methode kann der Einfluss der Variablen auf die relative Delir-Wahrscheinlichkeit aus der Odds Ratio (Exp(B)) abgeleitet werden. Demnach nimmt die relative Delir-Wahrscheinlichkeit **mit jedem Lebensjahr** um 7,9 % zu. Mit jeder zusätzlichen **Minute HLM-Zeit** wächst die relative Delir-Wahrscheinlichkeit zudem um 0,9 %, mit jeder **Stunde Beatmungsdauer** um 1,2 %. Jede weitere Einheit an transfundierten **FFPs** erhöht die relative Delir-Wahrscheinlichkeit um 14,2 %.

Tabelle 11. Chi-Quadrat Dynamik, Alle Patienten ohne Trennung auf die Gruppen, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode

		Chi- ²	df	P			Chi- ²	Df	P
Schritt 1	Schritt	17,652	1	0,000	Schritt 2	Schritt	9,586	1	0,002
	Block	17,652	1	0,000		Block	27,238	2	0,000
	Modell	54,835	3	0,000		Modell	64,421	4	0,000

Tabelle 12. Zusammenfassung des Regressionsmodells. Alle Patienten ohne Trennung auf die Gruppen, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	246,986 ^a	0,201	0,283
2	237,401 ^a	0,231	0,326

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 5, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Tabelle 13. Am Ende der Regression-Analyse gerechnete Klassifizierungstabelle (Vorwärts schrittweise Methode, Alle Patienten ohne Trennung auf die Gruppen)

Beobachtet			Vorhergesagt ^a		
			Post-OP Delir		Prozentsatz der Richtigen
			Kein Delir	Delir	
Schritt 1	Post-OP Delir	Kein Delir	162	8	95,3
		Delir	47	28	37,3
	Gesamtprozentsatz				77,6
Schritt 2	Post-OP Delir	Kein Delir	163	7	95,9
		Delir	41	34	45,3
	Gesamtprozentsatz				80,4

a. Der Trennwert lautet ,500

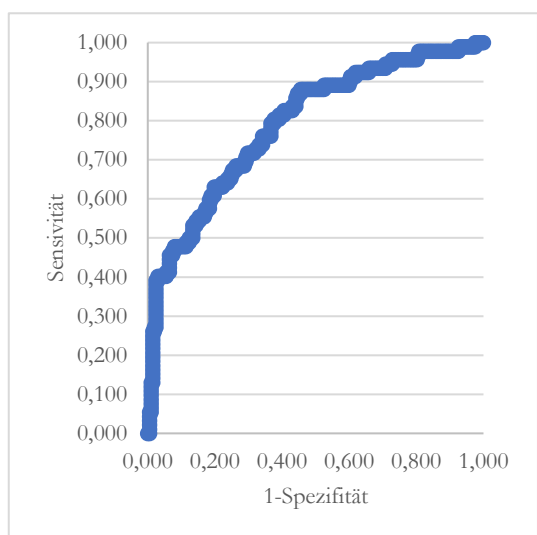


Abbildung 14. ROC-Kurve. Alle Patienten, vorwärts schrittweise Methode

Tabelle 14. ROC-Kurve. Alle Patienten, vorwärts schrittweise Methode

Fläche unter der Kurve				
Fläche	SF ^a	A.Sign. ^b	Asympt. 95% KI	
			UG	OG
0,792	0,029	0,000	0,735	0,848
a. Unter der nichtparametrischen Annahme				
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5				

4.5.2 ACB-Gruppe

Werden lediglich die Patienten der ACB-Gruppe betrachtet, stellen gemäß der vorwärts schrittweisen Methode das Patientenalter ($P = 0,01$) und die Beatmungsdauer ($P = 0,012$) signifikante Prädiktoren für ein Delir dar (Tabelle 15). Die Tabellen 16 und 17 enthalten die Werte für das Chi-Quadrat und das R-Quadrat nach Nagelkerke. Es ergibt sich eine Effektstärke f nach Cohen von 0,82, sodass der Effekt als stark anzusehen ist. Die vorhergesagten Delir-Wahrscheinlichkeiten sind in Tabelle 18 zusammengefasst, die Regressionsmodellstärke ergibt sich aus der ROC-Kurve in Abbildung 15 und Tabelle 19.

Tabelle 15. Signifikante Prädiktoren für die ACB-Gruppe (Vorwärts schrittweise Methode)

Prädiktoren	B (SE)	P	Exp(B)	95,0% KI für Exp(B)	
Alter	0,091 (0,035)	0,01	1,095	1,022	1,173
Beatmungsdauer	0,060 (0,024)	0,012	1,062	1,013	1,113
Min. PO ₂ -Index	-0,683 (0,381)	0,074	0,505	0,239	1,067
Temperatur	-0,614 (0,386)	0,112	0,541	0,254	1,154

Im Sinne der Vorwärts-Methode kann der Einfluss der Variablen auf die relative Delir-Wahrscheinlichkeit aus der Odds Ratio (Exp(B)) abgeleitet werden: steigt **das Alter** um 1 Jahr nimmt die relative Wahrscheinlichkeit des Delirs um 9,5% zu, steigt **die Beatmungsdauer** um 1 Stunde nimmt die relative Wahrscheinlichkeit des Delirs um 6,2% zu.

Tabelle 16. Chi-Quadrat Dynamik. ACB-Gruppe, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode

		Chi- ²	df	P
Schritt 1	Schritt	21,334	1	0,000
	Block	21,334	1	0,000
	Modell	38,112	4	0,000

Tabelle 17. Zusammenfassung des Regressionsmodells. ACB-Gruppe, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	99,179a	0,278	0,403
a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 7, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.			

Tabelle 18. Am Ende der Regression-Analyse gerechnete Klassifizierungstabelle (Vorwärts schrittweise Methode, ACB-Gruppe)

Beobachtet			Vorhergesagt ^a		
			Post-OP Delir		Prozentsatz der Richtigen
			Kein Delir	Delir	
Schritt 1	Post-OP Delir	Kein Delir	81	4	95,3
		Delir	17	15	46,9
	Gesamtprozentsatz				82,1
a. Der Trennwert lautet ,500					

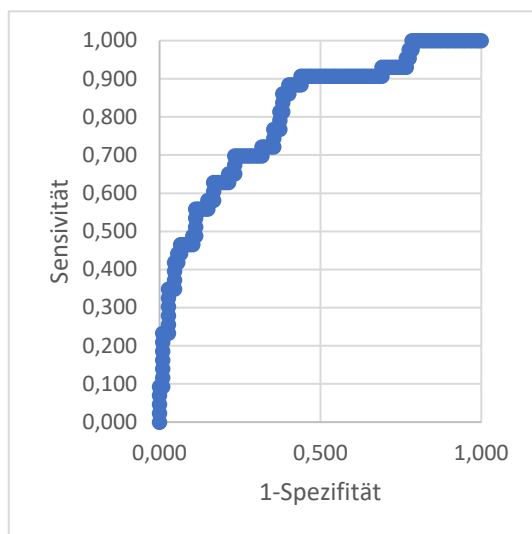


Abbildung 15. ROC-Kurve. ACB-Gruppe, vorwärts schrittweise Methode

Tabelle 19. ROC-Kurve. ACB-Gruppe, vorwärts schrittweise Methode

Fläche unter der Kurve				
Fläche	SF ^a	A.Sign. ^b	Asympt. 95% KI	
			UG	OG
0,803	0,040	0,000	0,725	0,881
a. Unter der nichtparametrischen Annahme				
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5				

4.5.3 Klappen/Aorten-Gruppe

In der Klappen/Aorten-Gruppe wurden mit der vorwärts schrittweisen Methode als signifikante Prädiktoren ebenfalls **das Patientenalter** ($P=0,015$), **die HLM-Zeit** ($P=0,009$), die Zahl der transfundierten **FFP** ($P=0,030$) und das Auftreten des postoperativen **VHFs** ($P=0,002$) bestimmt (Tabelle 20).

Chi-Quadrat und das R-Quadrat nach Nagelkerke sind in Tabellen 21 und 22 gezeigt. Eine Effektstärke f nach Cohen (Cohen, 1992) beträgt 0,92, was einem starken Effekt des Modells entspricht. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten des Delirs wurden in der Tabelle 23 und Regressionsmodelstärke wurde mittels ROC-Kurve (Abb. 16) und Tabelle 24 repräsentiert.

Tabelle 20. Signifikante Prädiktoren für die Klappen/Aorten-Gruppe (Vorwärts schrittweise Methode)

Prädiktoren	B (SE)	P	Exp(B)	95,0% KI für Exp(B)	
Alter	0,065 (0,027)	0,015	1,068	1,013	1,125
HLM-Zeit	0,014 (0,005)	0,009	1,014	1,004	1,025
Transfusion FFP	0,138 (0,063)	0,030	1,148	1,013	1,300
Post-OP VHF	1,520 (0,495)	0,002	4,575	1,732	12,081

Einfluss der Variablen auf die relative Wahrscheinlichkeit des Delir kann aus den Werten der Odds Ratio (Exp(B)) beschlossen werden (Vorwärts Methode):

- steigt das Alter um 1 Jahr nimmt die relative Wahrscheinlichkeit des Delirs um 6,8% zu,
- steigt die HLM-Zeit um 1 Minute nimmt die Wahrscheinlichkeit des Delirs um 1,4% zu,
- steigt die Zahl der transfundierten FFPs um 1 Einheit nimmt die relative Wahrscheinlichkeit des Delirs um 14,8% zu,
- tritt das VHF postoperativ auf, nimmt die Wahrscheinlichkeit des Delirs um 357% zu

Tabelle 21. Chi-Quadrat Dynamik. Klappen/Aorten-Gruppe, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode

		Chi- ²	df	P			Chi- ²	df	P
Schritt 1	Schritt	12,765	1	0,000	Schritt 2	Schritt	6,572	1	0,010
	Block	12,765	1	0,000		Block	19,337	2	0,000
	Modell	45,037	3	0,000		Modell	51,610	4	0,000

Tabelle 22. Zusammenfassung des Regressionsmodells. Klappen/Aorten-Gruppe, logistische Regression, vorwärts schrittweise Methode

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	118,368 ^b	0,297	0,411
2	111,796 ^b	0,332	0,460

b. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 5, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Tabelle 23. Am Ende der Regression-Analyse gerechnete Klassifizierungstabelle (Vorwärts schrittweise Methode, Klappen/Aorten-Gruppe)

Beobachtet			Vorhergesagt ^a		
			Post-OP Delir		Prozentsatz der Richtigen
			Kein Delir	Delir	
Schritt 1	Post-OP Delir	Kein Delir	73	12	85,9
		Delir	17	26	60,5
	Gesamtprozentsatz				77,3
Schritt 2	Post-OP Delir	Kein Delir	77	8	90,6
		Delir	19	24	55,8
	Gesamtprozentsatz				78,9

a. Der Trennwert lautet ,500

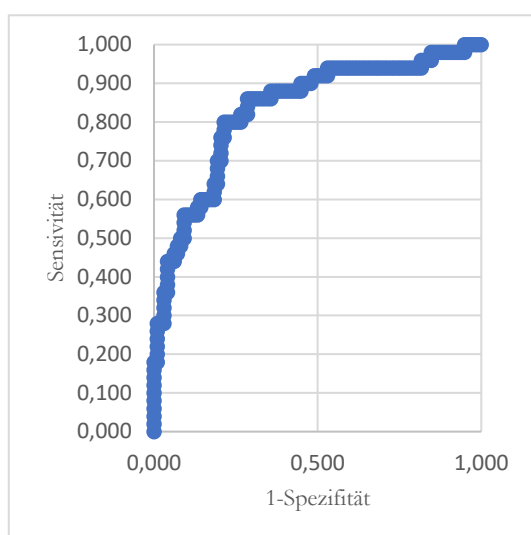


Abbildung 16. ROC-Kurve.
Klappen/Aorten-Gruppe, vorwärts
schrittweise Methode

Tabelle 24. ROC-Kurve.

Klappen/Aorten-Gruppe, vorwärts
schrittweise Methode

Fläche unter der Kurve				
Fläche	SF ^a	A. Sign. ^b	Asympt. 95% KI	
			UG	OG
0,833	0,037	0,000	0,761	0,905
a. Unter der nichtparametrischen Annahme				
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5				

4.6 Statistische Auswertung der Daten durch die COX-Regression

Das COX-Modell erlaubt die Untersuchung des gleichzeitigen Einfluss unterschiedlicher (HLM-)Variablen darauf, ob während des Einsatzes der HLM, also in der HLM-Zeit, ein Delir auftritt. Alternativ ist auch vom proportionalen Hazard-Modell („proportional hazards model“) die Rede. Die COX-Regression stellt einen Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit, hier die Auftretenszeit des Delirs bzw. genauer die HLM-Zeit, und den unabhängigen Variablen wie HLM-Parameter oder Variablen her (Kleinbaum D.G., 2012.). Wird unterstellt, dass nach Abschluss der extrakorporalen Zirkulation über die HLM Veränderungen im Körper und insbesondere im Gehirn des Patienten stattfinden, welche für die Entwicklung des Delirs sorgen, stellt die HLM-Zeit die Zeit bis zum interessierenden Ereignis dar. Das erlaubt eine Analyse, wie HLM-Parameter sich auf das Auftreten des Delirs auswirken. Ziel der Regression ist es, das Risiko für einen Patienten vorherzusagen, dass es zu einem interessierenden Ereignis kommt („hazard risk“), hier das Auftreten des Delirs, und den Effekt der unabhängigen Variablen, hier der HLM-Variablen, darauf abzuschätzen. Grundsätzlich gilt dabei, dass das Ereignisrisiko, hier das Risiko des Delir-Auftretens, von der Zeit, hier der Dauer des HLM-Einsatzes, abhängt (Machin D., 2006) (Cox, 1972).

Um die COX-Regression verwenden zu können, müssen einige Annahmen erfüllt sein (Norusis M.J., 2007). Erstens müssen die unabhängigen Prädiktoren, in diesem Fall die während des HLM-Einsatzes gemessenen Variablen, den Hazard-Logarithmus linear beeinflussen, zweitens müssen sämtliche Variablen voneinander unabhängig sein und

drittens muss das Risiko, dass ein Ereignis auftritt, bei zwei Objekten bzw. Patienten proportional sein, wobei der Proportionalitätsfaktor nicht von der Zeit abhängt. Das ist auch der Grund für die Bezeichnung ‚proportional hazards regression‘. Im vorliegenden Fall besteht ein über die HLM-Zeit konstantes Delir-Risiko für die Patienten, sodass die Cox-Regression verschiedene relevante Ergebnisse liefert (Kleinbaum D.G., 2012.) (Hosmer JR. DW, 1999). Erstens verdeutlichen die Ergebnisse, **wie** die unabhängige Variable einen Effekt auf das Auftreten eines Delirs hat, nämlich indem das Risiko (Hazard) verstärkt oder vermindert wird. Das signalisiert das + oder – vor dem Koeffizient B. Wie stark der Einfluss der Variable ist, wird anders als bei der logistischen Regression bei der COX-Regression nicht durch den Wert des Koeffizienten B deutlich. Entscheidend ist vielmehr $\exp(B)$. Hier wird von der Hazard Ratio gesprochen, was in Bezug auf die logistische Regression der Odds Ratio entspricht. Zweitens zeigt die COX-Regression, **mit welcher Stärke** die Variablen wirken. Dazu wird in SPSS $\exp(B)$ angezeigt.

4.6.1 Ergebnisse der COX-Regression in der Gesamt-Gruppe von Patienten ohne Aufteilung auf ACB- und Klappen-Gruppen

Die Resultate der COX-Regression für alle Patienten sind in Tabelle 25 zusammengefasst. Zentral sind dabei die folgenden Erkenntnisse:

a. Der minimale paO_2 -Wert im Zuge des HLM-Einsatzes stellt einen Pro-Delir-Faktor dar. Mit $p = 0,043$ ergibt sich für $\exp(B)$ mit 1,006 ein Wert größer 1, sodass eine Verminderung des paO_2 -Werts um eine Einheit das Risiko, dass es zum Delir kommt, um 0,6 % wachsen lässt $((1-\text{Exp}(B))*100\%, (1-1,006)*100\%=0,6\%)$.

b. Die obere Grenze der paCO_2 -Werte im Zuge des HLM-Einsatzes stellt ein Gegen-Delir-Faktor dar. Mit $p = 0,043$ ergibt sich für $\exp(B)$ mit 0,961 ein Wert kleiner als 1, sodass jede Erhöhung des pCO_2 -Grenzwerts um eine Einheit das Risiko eines Delirs um 3,9 % reduziert.

c. Die untere Grenze der paCO_2 -Werte im Zuge des HLM-Einsatzes stellt einen Pro-Delir-Faktor dar. Mit $p = 0,003$ ergibt sich für $\exp(B)$ mit 1,120 ein Wert größer als 1, sodass jede Reduktion des pCO_2 -Grenzwerts um eine Einheit das Risiko, dass es zum Delir kommt, um 12 % senkt.

Das Regressionsmodell ist in Tabelle 26 zusammenfassend dargestellt. Tabelle 27 führt die Mittelwerte der berücksichtigten HLM-Variablen auf, deren Überlebensfunktion wiederum in Abbildung 17 zu sehen ist. Sie veranschaulicht die Wahrscheinlichkeit, dass in Abhängigkeit von der HLM-Zeit bei diesen Mittelwerten kein Delir auftritt.

Tabelle 25. COX-Regression Ergebnisse für die Gesamt-Gruppe der Patienten

HLM-Parameter	B (SE)	Exp(B)	95,0 % KI für Exp(B)		P
			UG	OG	
Minimaler paO ₂ -Wert	0,006 (0,003) *	1,006	1,000	1,012	0,043
Maximaler paCO ₂ -Wert	-0,04 (0,02) *	0,961	0,924	0,999	0,043
Minimaler paCO ₂ -Wert	0,113 (0,038) *	1,120	1,040	1,205	0,003

* = p<0,05 vs. kein-Delir in derselben Patienten-Gruppe; ** = p<0,01 vs. kein-Delir in derselben Patienten-Gruppe; B – Regressionskoeffizient, SE – Standardfehler, exp(B)- Hazard Ratio

Tabelle 26. Zusammenfassung des Regressionsmodells. Gesamte Patientengruppe, COX Regression, vorwärts schrittweise Methode

Schritt	-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenen Schritt			Änderung aus vorangegangenen Block		
		Chi- ²	Df	P	Chi- ²	df	P	Chi- ²	df	P
1 ^a	800,184	5,660	1	0,017	5,565	1	0,018	5,565	1	0,018
2 ^b	795,384	10,220	2	0,006	4,800	1	0,028	10,365	2	0,006
3 ^c	790,582	13,731	3	0,003	4,802	1	0,028	15,167	3	0,002
a. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 1: Minimaler paCO ₂										
b. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 2: Minimaler paO ₂										
c. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 3: Maximaler paCO ₂										

Tabelle 27. Mittelwerte der HLM-Variablen in der Gesamt-Gruppe von Patienten

HLM-Variablen	Mittelwert	HLM-Variablen	Mittelwert
Bilanz	861,847	Höchste paO ₂ – HLM	283,286
Temperatur	33,858	Höchste paO ₂ Index	3,514
Niedrigste HB-HLM	8,544	Höchste paCO ₂ – HLM	43,553
HB Abfall an der HLM	5,034	Höchste paCO ₂ Index	0,536
Niedrigste paO ₂ - HLM	206,736	Niedrigste paCO ₂ – HLM	36,139
Niedrigste paO ₂ Index	2,582	Niedrigste paCO ₂ Index	0,443

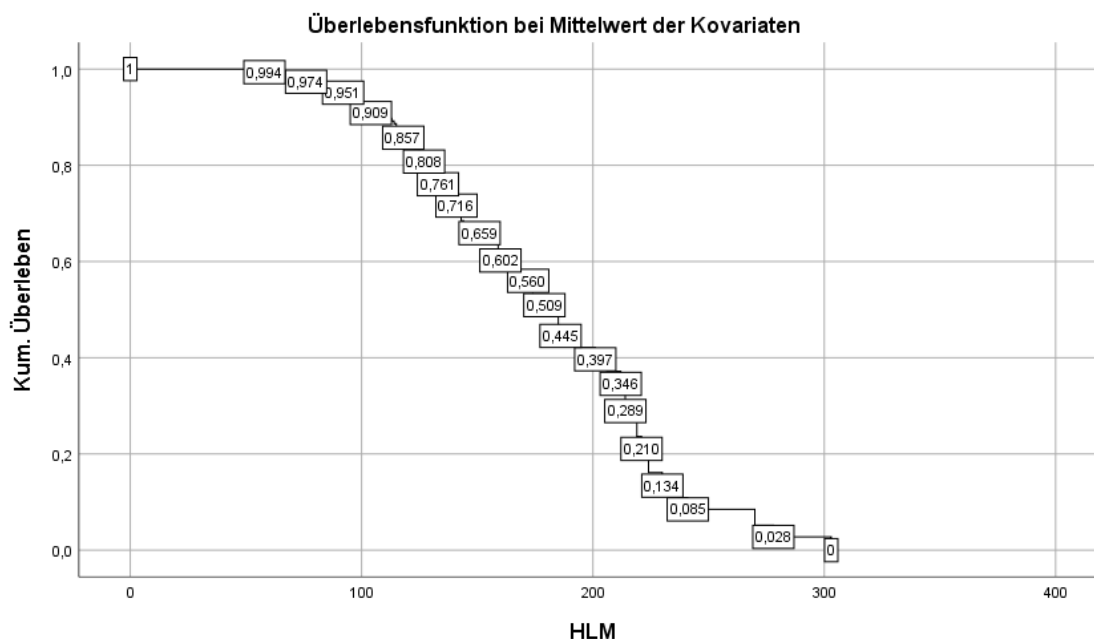


Abbildung 17. Überlebensfunktion bei Mittelwerten der HLM-Variablen.

4.6.2 Ergebnisse der COX-Regression in der ACB-Gruppe

Die Resultate der COX-Regression für die Patienten der ACB-Gruppe sind in Tabelle 28 zusammengefasst. Zentral sind dabei die folgenden Erkenntnisse:

- a. Die Flüssigkeitsbilanz während der HLM-Behandlung stellt ein Gegen-Delir-Faktor dar. Mit $p = 0,001$ ist $\exp(B) = 0,999$, sodass das Delir-Risiko um 0,1 % zurückgeht, wenn sich die Bilanz um eine Einheit erhöht.
- b. Die Minimaltemperatur im Ösophagus während der HLM stellt einen Gegen-Delir-Faktor dar. Mit $p = 0,003$ ist $\exp(B) = 0,723$, sodass das Risiko eines Delirs mit jedem zusätzlichen Grad um 27,7 % sinkt.
- c. Der obere Grenzwert des paCO_2 im Zuge des HLM-Einsatzes stellt einen Gegen-Delir-Faktor dar. Mit $p = 0,021$ ist $\exp(B) = 0,899$, sodass das Risiko, dass es zum Delir kommt, um 10,1 % sinkt, wenn sich der Wert um eine Einheit erhöht.

Das Regressionsmodell ist in Tabelle 29 zusammenfassend dargestellt. Tabelle 30 führt die Mittelwerte der berücksichtigten HLM-Variablen auf, deren Überlebensfunktion wiederum in Abbildung 17 zu sehen ist. Sie veranschaulicht die Wahrscheinlichkeit, dass in Abhängigkeit von der HLM-Zeit bei diesen Mittelwerten kein Delir auftritt.

Tabelle 28. COX-Regression Ergebnisse für die ACB-Gruppe der Patienten

HLM-Parameter	B (SE)	Exp(B)	95,0% KI für Exp(B)		P
			UG	OG	
Bilanz	-0,001 (0,000) **	0,999	0,999	1,000	0,001
Temperatur	-0,324 (0,109) **	0,723	0,585	0,895	0,003
Maximaler paCO ₂ Wert	-0,107 (0,046) *	0,899	0,821	0,984	0,021

* = $p < 0,05$ vs. kein-Delir in derselben Patienten-Gruppe; ** = $p < 0,01$ vs. kein-Delir in derselben Patienten-Gruppe; B – Regressionskoeffizient, SE – Standardfehler, exp(B)- Hazard Ratio

Tabelle 29. Zusammenfassung des Regressionsmodells. ACB-Gruppe, COX Regression, vorwärts schrittweise Methode

Schritt	-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangennem Schritt			Änderung aus vorangegangennem Block		
		Chi- ²	df	P	Chi- ²	df	P	Chi- ²	df	P
1a	328,893	8,644	1	0,003	9,522	1	0,002	9,522	1	0,002
2b	325,333	13,201	2	0,001	3,560	1	0,059	13,082	2	0,001
3c	319,935	17,283	3	0,001	5,399	1	0,020	18,480	3	0,000
a. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 1: Bilanz										
b. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 2: Temperatur										
c. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 3: Maximaler paCO ₂										

Tabelle 30. Mittelwerte der HLM-Variablen in der ACB-Gruppe

HLM-Variablen	Mittelwert	HLM-Variablen	Mittelwert
Bilanz	866,084	Höchste paO ₂ - HLM	272,545
Temperatur	34,008	Höchste paO ₂ Index	3,322
Niedrigste HB-HLM	8,578	Höchste paCO ₂ - HLM	42,516
HB Abfall an der HLM	5,192	Höchste paCO ₂ Index	0,512
Niedrigste paO ₂ - HLM	205,623	Niedrigste paCO ₂ - HLM	36,433
Niedrigste paO ₂ Index	2,523	Niedrigste paCO ₂ Index	0,439

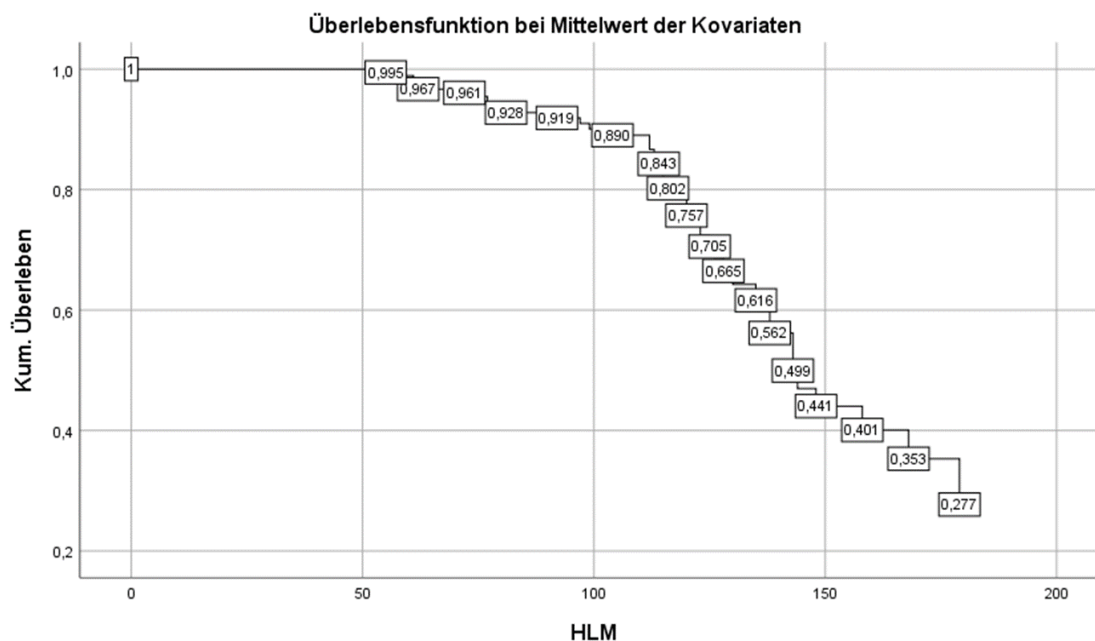


Abbildung 18. Überlebensfunktion bei Mittelwerten der HLM-Variablen. ACB-Gruppe

4.6.3 Ergebnisse der COX-Regression in der Klappen- und Aorten-Gruppe:

Ergebnisse wurden in der Tabelle 31 dargestellt:

a. der minimale paO_2 -Wert während der HLM wurde als Pro-Delir-Faktor bestimmt, $\exp(B)=1,011$ mit $p=0,009$. Das heißt Verminderung auf 1 Einheit macht das Delir-Risiko auf 1,1% höher.

b. der minimale paCO_2 -Wert während der HLM wurde als Pro-Delir-Faktor bestimmt, $\exp(B)=1,143$ mit $p=0,014$. Das heißt Verminderung auf 1 Einheit macht das Delir-Risiko auf 14,3% höher.

Tabelle 32 zeigt die Zusammenfassung des Regressionsmodells. In der Tabelle 33 wurden Mittelwerte der untersuchten HLM-Variablen repräsentiert, bei denen entstandene Überlebensfunktion wurde in der Abb. 19 dargestellt. Überlebensfunktion zeigt die Wahrscheinlichkeit des Delir-Nicht-Auftretens bei diesen Mittelwerten in Abhängigkeit von der HLM-Zeit.

Tabelle 31. COX-Regression Ergebnisse für die Klappen/Aorten-Gruppe der Patienten

HLM-Parameter	B (SE)	Exp(B)	95,0% KI für Exp(B)		P
			UG	OG	
Minimaler paO ₂ -Wert	0,011 (0,004) **	1,011	1,003	1,019	0,009
Minimaler paCO ₂ Wert	0,134 (0,054) *	1,143	1,028	1,272	0,014

* = p<0,05 vs. kein-Delir in derselben Patienten-Gruppe; ** = p<0,01 vs. kein-Delir in derselben Patienten-Gruppe; B – Regressionskoeffizient, SE – Standardfehler, exp(B)- Hazard Ratio

Tabelle 32. Zusammenfassung des Regressionsmodells. Klappen/Aorten-Gruppe, COX Regression, vorwärts schrittweise Methode

Schritt	-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
		Chi- ²	df	P	Chi- ²	df	P	Chi- ²	df	P
1a	382,455	6,221	1	0,013	6,769	1	0,009	6,769	1	0,009
2b	377,186	11,019	2	0,004	5,269	1	0,022	12,038	2	0,002
a. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 1: Minimaler paCO ₂										
b. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 2: Minimaler paO ₂										

Tabelle 33. Mittelwerte der HLM-Variablen in der Klappen/Aorten-Gruppe

HLM-Variablen	Mittelwert	HLM-Variablen	Mittelwert
Bilanz	920,438	Höchste paO ₂ - HLM	294,518
Temperatur	32,754	Höchste paO ₂ Index	3,707
Niedrigste HB-HLM	8,572	Höchste paCO ₂ - HLM	45,090
HB Abfall an der HLM	4,920	Höchste paCO ₂ Index	0,566
Niedrigste paO ₂ - HLM	206,277	Niedrigste paCO ₂ - HLM	35,436
Niedrigste paO ₂ Index	2,612	Niedrigste paCO ₂ Index	0,442

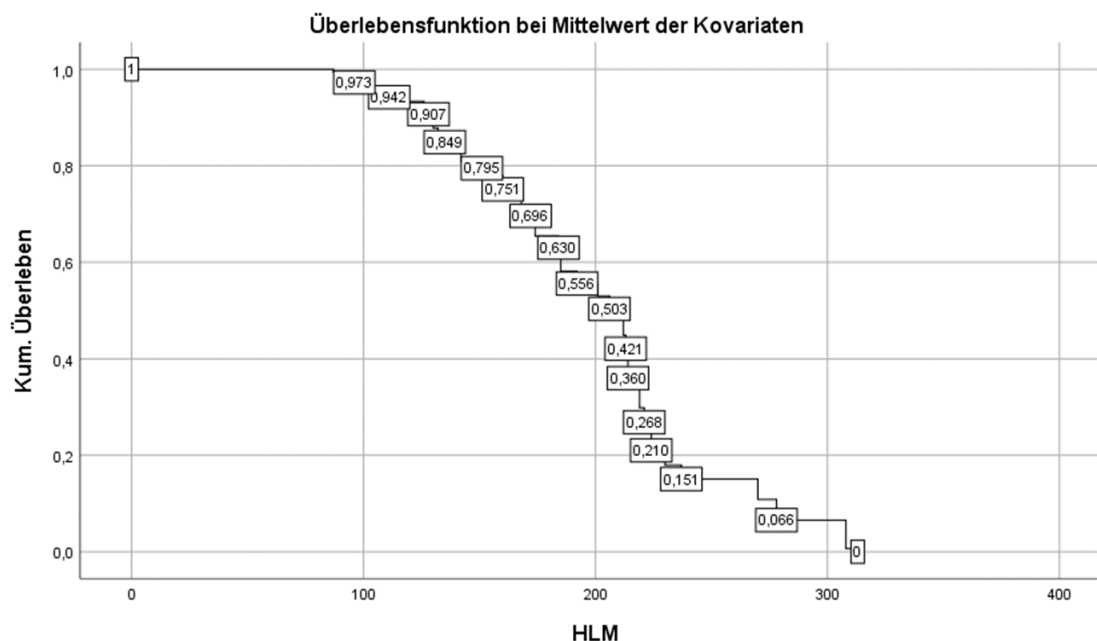


Abbildung 19. Überlebensfunktion bei Mittelwerten der HLM-Variablen. Klappen-/Aorten-Gruppe

4.7 Delir-Kalkulator

Die logistische Regressionsfunktion hat folgende Form:

$$P(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Hierbei ist $P(y = 1)$ die Wahrscheinlichkeit und e die Basis des natürlichen Logarithmus (Eulersche Zahl). Wenn $y = 1$ ist, gibt z das lineare Regressionsmodell der unabhängigen Variablen (Logit) an. Der Wert z berechnet sich als $z = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \dots + \beta_k \cdot x_k$, wobei x die unabhängigen Variablen und β die Regressionskoeffizienten sind (David Hosmer, 2000) (UZH, 2019). Eingesetzt ergibt sich somit eine logistische Funktion der Form:

$$P(y=1) = 1 / (1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_k \cdot x_k)})$$

Nachdem die Regressionskoeffizienten bestimmt wurden, erlaubt es das logistische Regressionsmodell, für jede Beobachtung die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, dass das interessierende Ereignis eintritt, es also zum Delir kommt (Kleinbaum, 1994.). Das Ergebnis nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Entsprechend dem zugrunde gelegten Schwellenwert („cut off“) werden die Beobachtungen bzw. Patienten den Gruppen Delir und kein Delir zugeordnet, wodurch Klassifikationstabellen wie in den Tabellen 13, 18 und 23 entstehen

(Kleinbaum, 1994.). Die Standardeinstellung in SPSS ist ein Schwellenwert von 0,5, was allerdings teilweise nicht der maximalen Sensitivität und Spezifität des Regressionsmodells entspricht. Die Sensitivität gibt an, wie groß der Anteil der Fälle ist, die das Modell korrekt vorhersagt, also zurecht der Delir-Gruppe zuordnet. Die Spezifität gibt an, wie groß der Anteil der Fälle ist, die das Modell korrekt als negativ vorhersagt, also zurecht der Kein-Delir-Gruppe zuordnet (Fawcett, 2004). Um den praktischen Einsatz des Modells zu ermöglichen, werden daher die Schwellenwerte angepasst. Die idealen Schwellenwerte sollten dabei zugleich eine möglichst größte Sensitivität und Spezifität aufweisen.

Um geeignete ‚cut offs‘ zu identifizieren, wurde die ROC-Kurve analysiert. Sie stellt den Zusammenhang zwischen korrekt klassifizierten positiven Fällen (‚true positives‘) und falsch klassifizierten negativen Fällen (‚false negatives‘) dar. Es werden also Sensitivität und 1–Spezifität in einer Grafik dargestellt. Für die Analyse wurden zu jedem für das Regressionsmodell berechneten Wahrscheinlichkeitswert mithilfe von SPSS Sensitivität und Spezifität bestimmt. Die Werte erlauben die Konstruktion von ROC-Kurven für alle betrachteten Patientengruppen (Abb. 17-22). Die erhaltenen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte waren die Grundlage zur Bestimmung von Schwellenwerten (Fawcett, 2004). Da die ROC-Koordinaten-Tabellen sehr umfangreich sind, sind sie in dieser Arbeit nicht enthalten.

Aufgrund der erhaltenen Wahrscheinlichkeitswerte wurden die folgenden ‚cut offs‘ bestimmt:

1. Der ideale Schwellenwert für die gesamte Patientengruppe liegt bei 0,2827773. Dadurch ergibt sich eine Sensitivität von 70,7 % und eine Spezifität von 70,8 %. Folglich prognostiziert das Regressionsmodell jeweils bei etwa 7 von 10 Patienten korrekt, dass bei Patienten mit Delir ein Delir auftritt und bei Patienten ohne Delir kein Delir zu beobachten ist.

2. Der ideale Schwellenwert für die ACB-Gruppe liegt bei 0,2370513. Dadurch ergibt sich eine Sensitivität von 69,8 % und eine Spezifität von 70,1 %. Folglich prognostiziert das Regressionsmodell jeweils bei etwa 7 von 10 Patienten korrekt, dass bei Patienten mit Delir ein Delir auftritt und bei Patienten ohne Delir kein Delir zu beobachten ist.

3. Der ideale Schwellenwert für die Klappen/Aorten-Gruppe liegt bei 0,3651238. Dadurch ergibt sich eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 78,6 %. Folglich prognostiziert das Regressionsmodell jeweils bei etwa 8 von 10 Patienten korrekt, dass bei Patienten mit Delir ein Delir auftritt und bei Patienten ohne Delir kein Delir zu beobachten ist.

Die Entwicklung eines eigenen Delir-Prädiktionskalkulators beruhte auf der Excelformel $(=1/(1+\text{EXP}(-\$A\$15-\text{@MMULT}(A3:E3;\$A\$16:\$A\$20))))$ für die logistische

Regression, die „Real Statistics“ (Dr. Zaiontz, 2020), ein Open-Source-Add-In für Excel, entnommen wurde, und den β -Koeffizienten, die sich durch das eigene Regressionsmodell ergaben. Zur Vereinfachung der Wahrscheinlichkeitsberechnung für ein Delir wurden die Zahlen für transfundierte EK und FFP addiert und die Summe als weitere Analysevariable integriert. Die dadurch erhaltene neue Prädiktorentabelle ergab für die ACB-Gruppe keine Veränderungen bei den Prädiktoren (vgl. Tabelle 34).

Tabelle 34. Gesamtgruppe der Patienten mit einer (EK+FFP) Variable

Prädiktoren	B (SE)	P	Exp(B)	95,0% KI für Exp(B)	
Alter	0,066 (0,02)	0,001	1,068	1,028	1,110
HLM-Zeit	0,008(0,004)	0,042	1,008	1,000	1,015
Beatmungsdauer	0,01 (0,004)	0,021	1,010	1,002	1,019
Blutkonserven (EK + FFP)	0,093(0,031)	0,002	1,098	1,034	1,166
Post-OP VHF	0,663(0,334)	0,047	1,940	1,009	3,730

Tabelle 35. Klappen/Aorten Gruppe mit einer (EK+FFP) Variable

Prädiktoren	B (SE)	P	Exp(B)	95,0% KI für Exp(B)	
Alter	0,062 (0,02)	0,022	1,064	1,009	1,123
HLM-Zeit	0,013(0,006)	0,015	1,013	1,003	1,024
Blutkonserven (EK+FFP)	0,098(0,042)	0,021	1,103	1,015	1,198
Post-OP VHF	1,522(0,498)	0,002	4,580	1,726	12,151

Aus der ROC Kurvenanalyse wurden folgende Schwellenwerte bestimmt:

1. Für die gesamte Patienten-Gruppe: 0,2961001. Der Wert hat eine Sensitivität von 71,7% und Spezifität von 71,8%.
2. Für die ACB-Gruppe: 0,2370513 (gleichgeblieben). Der Wert hat eine Sensitivität von 69,8% und Spezifität von 70,1%.
3. Für die Klappen- und Aorten-Gruppe: 0,3355724. Der Wert hat eine Sensitivität von 76% und Spezifität 75,5%.

Anhand der neu gerechneten Regression-Koeffizienten und der aus der ROC Kurvenanalyse bestimmten Schwellenwerten wurde der Kalkulator erneut konfiguriert.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit verfolgte das Ziel, den Forschungsstand zur Entwicklung eines postoperativen Delirs bei Herzoperationen zu erweitern, indem die Entstehungsbedingungen und der Einfluss verschiedener Faktoren statistisch untersucht wurden. Die Datenauswertung ergab, dass unter allen berücksichtigten Patienten (ohne Teilung in Untergruppen) bei 31 % ein Delir auftrat (93 Patienten). In der Gruppe der ACB-Patienten waren es 28,7 % (43 Patienten) und in der Klappen/Aorten-Gruppe 33,3 % (50 Patienten), bei denen postoperativ ein Delir festgestellt wurde (Tabelle 2). Das Auftreten eines Delirs hängt somit statistisch nicht mit dem Operationstyp (ACB- oder Klappen-/Aortenoperation) zusammen ($\chi^2(1) = 0,764$, $p = 0,382$, $n = 300$) (Tabelle 3).

Insgesamt wurden 35 Variablen in die Analyse einbezogen, von denen sich fünf als Prädiktoren für ein Delir erwiesen. Neben dem Alter und der HLM-Zeit waren dies die Beatmungsdauer, die Anzahl der Blutprodukttransfusionen und das postoperative Auftreten eines Vorhofflimmerns. Für diese Prädiktoren lässt sich eine Interaktion mit verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen feststellen. Dazu gehören insbesondere eine gestörte cerebrale Autoregulation und Sauerstoffzufuhr zum Gehirn, eine schwankende zerebrale und systemische Perfusion bzw. ein schwankender Perfusionsdruck und ein beeinträchtigter Lungen-Gasaustausch. Zudem entwickeln sich systemische und lokale Neuro-Entzündungen und Mikroembolien im Gehirn (Berger M, 2018).

Einfluss auf die cerebrale Autoregulation während des Einsatz der HLM haben der Perfusionsdruck, das Kohlendioxidniveau im Blut, die Zufuhr von Sauerstoff zum Gehirn sowie der Hämoglobinwert. Stellt sich nach der Operation ein arterieller Mitteldruck ein, der niedriger ist als das untere CA-Niveau, hat das zur Folge, dass Neuroglia und Neuronen geschädigt werden (Hori D, 2015). Liegt der arterielle Mitteldruck dagegen höher als das obere CA-Niveau steigt die Häufigkeit eines postoperativen Delirs (Hori D, 2016) (Hori D, 2014). Hinzu kommt, dass ein geringer arterieller Mitteldruck im Verlauf der herzchirurgischen Operation dazu führen kann, dass sich die Sauerstoffzufuhr zum Gehirn verschlechtert, wodurch letztlich ein postoperatives Delir verursacht wird. Beleg dafür ist die beobachtete Desaturation des venösen cerebralen Blutes (Croughwell ND, 1994). Wenn Patienten bei einem herzchirurgischen Eingriff intraoperativ eine cerebrale Desaturation erfahren, erhöht dies die Anfälligkeit für ein postoperatives Delir (Scoen J, 2011). Eine mittels cerebraler Oximetrie gemessene Hyperoxia wurde ebenfalls mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs in Verbindung gebracht (Lopez MG, 2017), allerdings konnten Fontes et al. keine Beziehung zwischen Hyperoxia und Delir nach der Operation feststellen (Fontes MT, 2014).

Die durchgeführte Analyse belegt, dass der Sauerstoffgehalt während des HLM-Einsatzes als Delir-Prädiktor einzustufen ist (siehe Tabelle 25, 31). Mithilfe der COX-Regression konnte für die Gesamt-Patientengruppe ($P = 0,043$, $\text{Exp}(B) = 1,006$, KI (95%) für $\text{Exp}(B) = 1,0-1,012$) und für die Klappen-/Aorten-Gruppe ($P = 0,009$, $\text{Exp}(B) = 1,011$, KI (95%) für $\text{Exp}(B) = 1,003-1,019$) ein Zusammenhang festgestellt werden. Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Sauerstoffmangel und einem auftretenden Delir. Sinkt der paO_2 -Wert um eine Einheit nimmt demnach das Risiko, dass es zum Delir kommt, in der Gesamt-Patientengruppe um 0,6 % und in der Klappen-/Aorten-Gruppe um 1,1 % zu.

In einer randomisierten Studie fanden Mathew et al. Hinweise darauf, dass eine extreme (Hct 15-18 %) oder moderate Hämodilution (Hct 27 %) signifikante Zusammenhänge mit dem Alter und postoperativen kognitiven Störungen aufweist (Mathew JP, 2007). Dabei wurde bei Patienten höheren Alters mit einer extremen Hämodilution auch eine größere Delir-Häufigkeit festgestellt. Ševerdija et al. kommen zudem zum Ergebnis, dass bei Patienten mit einem niedrigen Hämatokritwert während der HLM (unter 28 %) die CA zurückgeht (Ševerdija EE, 2015). Laut Karkouti et al. führt ein Rückgang des Hämatokritwerts auf 12 % zu einer neurokognitiven Verschlechterung (Karkouti K, 2005).

Bei den für diese Studie betrachteten Patienten mit und ohne Delir zeigte sich für die Klappen-/Aorten-Gruppe, dass es beim präoperativen Hämoglobinwert signifikante Unterschiede gibt ($p = 0,04$) (Tabelle 5). Das präoperative Niveau lag bei Patienten mit Delir unter dem Niveau von Patienten ohne Delir ($13,6 \pm 1,7$ g/l und $13,0 \pm 1,8$ g/l). In derselben Gruppe unterschied sich auch der erste postoperative Hämoglobinwert, der in der ersten Blutanalyse auf der Intensivstation gemessen wurde, signifikant zwischen Patienten mit und ohne Delir ($p < 0,05$ im t-Test) (Tabelle 9). Die Patienten mit Delir wiesen einen durchschnittlichen niedrigen Hämoglobinwert von $8,5 \pm 1,35$ g/l und die Patienten ohne Delir von $9,0 \pm 1,52$ g/l auf. Während sich ein niedriger Hämoglobinwert im Verlauf des HLM-Einsatzes bei der Regressionsanalyse nicht als Delir-Prädiktor erwiesen hat, war dies bei der Gesamtzahl von intra- und postoperativ (innerhalb von 48 Stunden nach der Operation) transfundierten EKs und FFPs bei der logistischen Regression für die Gesamtgruppe ($B(\text{SE}) = 0,093 (0,031)$, $P = 0,002$, $\text{Exp}(B) = 1,098$, KI(95%) für $\text{Exp}(B) = 1,034-1,166$) und die Klappen-/Aorten-Gruppe ($B(\text{SE}) = 0,098 (0,042)$, $P = 0,021$, $\text{Exp}(B) = 1,103$, KI(95%) für $\text{Exp}(B) = 1,015-1,198$) der Fall (Tabelle 34, 35). Die Ergebnisse bedeuten, dass eine weitere transfundierte Einheit EK oder FFP das Risiko eines Delirs für die Gesamt-Patientengruppe um 9,8 % und für die Klappen-/Aorten-Gruppe um 10,3 % erhöht.

Ist die cerebrale Autoregulation gestört, führt dies zu einer cerebralen Malperfusion, was wiederum negative neurologische Vorkommnisse nach der herzchirurgischen Operation

begünstigt (Siepe M, 2011) (Hori D, 2014) (S'everdija EE, 2015) (Lingzhong Meng, 2015). Um Komplikationen, die ein Delir fördern, möglichst zu verhindern, ist es daher von entscheidender Bedeutung, den systemischen arteriellen Blutdruck in den autoregulatorischen Grenzen zu halten (Vranken NP, 2017) (Browne SM, 2003) (Sanders RD, 2011).

Als wichtiger Regulator für den Gefäßtonus gilt das Kohlendioxid, das im Blut gelöst ist (Gibbs FA, 1935) (Meng L, 2012). Hyperkapnia führt durch cerebrale Vasodilatation zu einer Erhöhung des cerebralen Blutflusses (McCulloch TJ, 2000). Wie Meng et al. nachweisen konnten, ergibt sich bei Hypokapnie verglichen mit Normokapnie ein niedrigerer cerebraler Blutfluss, auch wenn die Blutdruckwerte gleich sind (Lingzhong Meng, 2015).

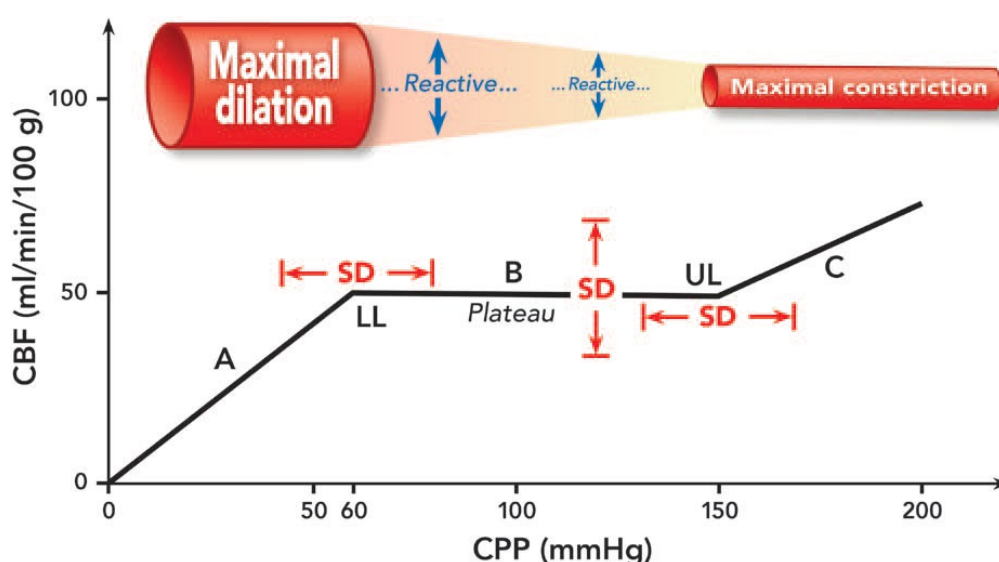


Abbildung 20. Cerebrale Autoregulation als eine Korrelation zwischen dem cerebralen Blutfluss (CBF) und dem cerebralen Perfusionsdruck (CPP). Aus dem Meng et al. (Lingzhong Meng, 2015).

Aufschlussreich ist hier die grafische Darstellung der cerebralen Autoregulation bei Meng et al. (Lingzhong Meng, 2015). Wie Abbildung 20 verdeutlicht, bewegt sich der cerebrale Blutfluss dauerhaft zwischen dem unteren (LL) und oberen cerebralen Blutdruck-Niveau (UL) auf dem Plateau B nicht. Unterhalb und oberhalb dieses Bereichs ergibt sich eine passive Reaktion des cerebralen Blutflusses auf den cerebralen Perfusionsdruck (Abschnitt A bzw. C). Zu beachten ist allerdings die inter- und intraindividuelle Varianz der unteren und oberen Blutdruckgrenzen bzw. der Gehirngefäßreaktivität, die in der Standardabweichung (SD) zum Ausdruck kommt, zumal die Werte vom paCO_2 -Niveau im Blut abhängen (Lingzhong Meng, 2015).

Die COX-Regression ergab diesbezüglich für die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten, dass die Obergrenze der paCO_2 -Werte im Zuge des HLM-Einsatzes für die Gesamt-Patientengruppe ein Gegen-Delir-Prädiktor darstellt ($B(\text{SE}) = -0,04(0,02)$, $P = 0,043$, $\text{Exp}(B) = 0,961$, 95 % KI für $\text{Exp}(B) = 0,924-0,999$), während die Untergrenze ein Pro-Delir-Faktor ist ($B(\text{SE}) = 0,113(0,038)$, $P = 0,003$, $\text{Exp}(B) = 1,120$, 95 % KI für $\text{Exp}(B) = 1,04-1,205$) (Tabelle 25). Werden nur die ACB-Patienten betrachtet, stellt die Obergrenze der paCO_2 -Werte ebenfalls ein Gegen-Delir-Prädiktor dar ($B(\text{SE}) = -0,107(0,046)$, $P = 0,021$, $\text{Exp}(B) = 0,899$, 95 % KI für $\text{Exp}(B) = 0,821-0,984$) (Tabelle 28). Für die Klappen/Aorten-Patienten ist schließlich die Untergrenze der paCO_2 -Werte im Zuge des HLM-Einsatzes ein Pro-Delir-Faktor ($B(\text{SE}) = 0,134(0,054)$, $P = 0,014$, $\text{Exp}(B) = 1,143$, 95 % KI für $\text{Exp}(B) = 1,028-1,272$) (Tabelle 31). Daraus folgt, dass ein Zusammenhang zwischen überschüssigem Kohlendioxid im Blut und dem Nicht-Auftreten eines Delirs besteht. Erhöht sich der paCO_2 -Wert um eine Einheit, geht das Risiko, dass es zum Delir kommt, bei der Gesamt-Patientengruppe um 3,9 % und bei ACB-Patienten um 10,1 % zurück. Ebenso zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einem Mangel an Kohlendioxid im Blut und dem Auftreten eines Delirs. Sinkt der paCO_2 -Wert um eine Einheit, nimmt demnach das Risiko, dass es zum Delir kommt, bei der Gesamt-Patientengruppe um 12 % und bei der Klappen/Aorten-Gruppe um 14,3 % zu. Die Ergebnisse lassen somit den Schluss zu, dass Hypoxie und Hypokapnie in Zusammenhang mit dem HLM-Einsatz in bestimmten Wertebereichen die Entwicklung des Delirs begünstigen und Hyperkapnie dieser entgegenwirkt.

Zu einer systemischen Entzündung kommt es im Zuge der HLM-Behandlung, wenn es zwischen Blut und Fremdkörperoberfläche zu Kontakt kommt (Koster S, 2012) (Berger M, 2018), Ischämie bzw. Reperfusion zu einer Schädigung des Herzmuskels führen oder die Komplementkaskade mit Heparin/Protamin-Komplexen aktiviert wird (Vasunilashorn SM, 2015) (Reinsfelt B, 2012). Mit zunehmender Dauer des HLM-Einsatzes nimmt dabei die Entzündung zu. Steigen nach der Operation mit HLM-Einsatz die Entzündungsmediatoren an, kann dies in der ersten postoperativen Phase zu einer cerebralen Vasokonstriktion führen, die mit einer Minderung des cerebralen Blutflusses verbunden ist (Reinsfelt B, 2012).

Die in dieser Arbeit durchgeführten Analysen belegen, dass es sich bei der HLM-Zeit um einen Delir-Prädiktor handelt. Dies gilt für die Gesamt-Patientengruppe ($B(\text{SE}) = 0,009(0,004)$, $P = 0,015$, $\text{Exp}(B) = 1,009$, 95 % KI für $\text{Exp}(B) = 1,002-1,016$) (Tabelle 10) ebenso wie für die Gruppe der Klappen/Aorten-Patienten ($B(\text{SE}) = 0,014(0,005)$, $P = 0,009$, $\text{Exp}(B) = 1,014$, 95 % KI für $\text{Exp}(B) = 1,004-1,025$) (Tabelle 20). Jede zusätzliche Minute an HLM-Zeit erhöht demnach das Risiko eines Delirs in der Gesamt-Patientengruppe um 0,9 % und in der Klappen/Aorten-Gruppe um 1,4 %.

Dadurch, dass die Durchgängigkeit der Blut-Hirn-Schranke während eines chirurgischen Eingriffs zunimmt, gelingt es Entzündungsmediatoren, ins Gehirn einzutreten, was zu einer Neuro-Entzündung führt (Terrando N., 2011). Eine solche Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke ergibt sich laut Studien bei der Hälfte der Patienten mit einer herzchirurgischen Operation (Merino JG, 2013). Zudem lässt sich beobachten, dass im Liquor dieser Patienten Interleukin 6 und 8 ansteigen (Reinsfelt B, 2012). Dementsprechend werden systemische Entzündung und die daraus resultierende Neuro-Entzündung als kausale Faktoren angesehen, die zum Auftreten eines Delirs beitragen (Vasunilashorn SM, 2015). Es ist bekannt, dass anästhetische Medikamente Neuro-Entzündungen noch verstärken können, denn inhalative Anästhetika wirken *in vitro* (Ye X, 2013) und *in vivo* (Wu X, 2012) entzündungsfördernd auf die Mikroglia.

Aorten-Kannulation bzw. -Klemmen, ein Öffnen der Herzkammer oder ähnliche Eingriffe stellen operative Manipulationen dar, deren Folge die Embolisation bzw. Mikroembolisation von Gehirngefäßen ist. Laut Evered et al. kann bei Patienten, die ein frühes postoperatives Delir (bis eine Woche nach der Operation) aufweisen, im epiaortalen Ultraschall eine größere Atheromatose der Aorta beobachtet werden als bei Patienten ohne Delir (Evered LA, 2010). Wird das atheromatöse Plaque verletzt, entstehen Mikroembolien, deren Detektion durch ein transkraniales Doppler-Ultraschall möglich ist (Doblar, 2004). In der Mehrzahl der Fälle sind allerdings Luft-Mikroembolien für transkraniale Doppler-Signale verantwortlich (Guerrieri Wolf L, 2008). Chaudhuri et al. zeigten in einer randomisierten Studie, dass ein sogenanntes CO₂-Flooding des Operationsbereichs sich nicht positiv auf die Kognition in den sechs Wochen nach der Operation auswirkt (Chaudhuri K, 2012). In dieser Studie ergab sich, dass eine Atheromatose der Gefäßen ein Prädiktor für postoperative kognitive Störungen darstellt (Chaudhuri K, 2012).

Wie McDonagh et al. durch MRT-Untersuchungen vor und nach herzchirurgischen Operationen zeigen konnten, gibt es weitaus mehr Patienten, bei denen Mikroembolien detektiert werden können, als Patienten, die einen klinisch offensichtlichen Schlaganfall aufweisen (McDonagh DL, 2014). Bei einer Luft-Mikroembolie kommt es zur Okklusion kleiner Gefäße, die Folge sind Ischämie, das Aktivieren von Entzündungen und eine reaktive Hyperämie im jeweiligen Bereich des Gehirns (Guerrieri Wolf L, 2008) (Mitchel S, 2002). Eine signifikante Reduktion des Risikos von Mikroembolien besteht bei standardmäßigem Einsatz des NIRS-Monitoring sowie echokardiografisch kontrollierten Entlüftungsmanövern. Die vorliegende Studie bestätigt die angenommenen Zusammenhänge insofern, dass die Delir-Häufigkeit in Klappen/Aorten- und ACB-Gruppen keine signifikanten Unterschiede zeigen (Tabelle 2, Abbildung 3). Wie bereits mehrfach geschildert, wiesen 31 % der Patienten (93 Personen) ein postoperatives Delir auf,

wobei es bei den ACB-Patienten 28,7 % (43 Personen) und bei den Klappen/Aorten-Patienten 33,3 % (50 Personen) waren (Tabelle 2, Abbildung 3). Gemäß dem Chi-Quadrat-Test hängt das Auftreten eines Delirs nicht vom Operationstyp (ACB oder Klappen/Aorten) ab (Chi-Quadrat (1) = 0,764, P = 0,382, N = 300) (Tabelle 3).

Das Zusammenspiel der verschiedenen geschilderten Mechanismen führt zu unterschiedlich schwerwiegenden neuronalen Dysfunktionen. Zu bedenken ist, dass sich verschiedene Typen von herzchirurgischen Operationen anders auf die angesprochenen pathophysiologische Mechanismen auswirken, weshalb sich in Abhängigkeit vom Operationstyp auch die Bedeutung einzelner Prädiktoren unterscheidet. In dieser Arbeit wurden folgende Delir-Prädiktoren mittels binärer logistischer Regression bestimmt (Tabelle 10, 15, 20):

1. Für die Gesamtheit der Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen (ohne Gruppenaufteilung) stellen das Patientenalter, die HLM-Zeit, die Beatmungsdauer und die Anzahl der FFP-Transfusionen relevante Faktoren dar.
2. Im Fall von ACB-Patienten lassen sich lediglich das Patientenalter und die Beatmungsdauer nach der Operation als Prädiktoren für die Entwicklung eines Delirs identifizieren.
3. Für Patienten mit Klappen- und Aortenoperationen, die eine Eröffnung der Herzkammer erfordern, stellen neben dem Patientenalter auch die HLM-Zeit, die Transfusion von Blutprodukten (FFP) und ein auftretendes Vorhofflimmerns Faktoren dar, welche die Entstehung eines Delirs beeinflussen.

Die logistische Regression zeigte, dass die Länge des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine als Delir-Prädiktor zu gelten hat. Dementsprechend wurde versucht, weitere HLM-Variablen zu identifizieren, die für das Auftreten eines Delirs relevant sind. Diesem Zweck diente die COX-Regression, deren Ergebnisse verschiedene Schlüsse zulassen (Tabelle 25, 28, 31):

1. Für die Gesamtheit der Patienten mit herzchirurgischem Eingriff (ohne Gruppeneinteilung) sind der minimale paO_2 -Wert, der maximale paCO_2 -Wert sowie der minimale paCO_2 -Wert im Laufe des HLM-Einsatzes relevante Faktoren für das Auftreten eines Delirs.
2. Für die ACB-Patienten erwiesen sich die gesamte Flüssigkeitsbilanz, die minimale Körpertemperatur und der maximale paCO_2 -Wert im Laufe des HLM-Einsatzes als relevante Faktoren für das Auftreten eines Delirs.
3. Für alle Patienten, bei denen im Zuge von Klappen- und Aortenoperationen eine Eröffnung der Herzkammer erfolgte, ließen sich der minimale paO_2 -Wert und der minimale

paCO₂-Wert im Laufe des HLM-Einsatzes als relevante Faktoren für das Auftreten eines Delirs identifizieren.

Das Alter

Das Patientenalter erwies sich für alle betrachteten Patientengruppen als Faktor, der das Auftreten eines Delirs beeinflusst (Tabelle 10, 15, 20). Warum das Alter für das postoperative Delir eine Rolle spielt, lässt sich durch die höhere neuronale Apoptose, die Degeneration des Gehirngewebes und einen verminderten Umfang an zentralen Neuromediatoren erklären (Berger M, 2018) (Vasunilashorn SM, 2015). Mit dem Alter sind zudem kardio-respiratorische sowie metabolische Veränderungen verbunden (Berger M, 2018) (Kotfis K, 2018), was zu Wechselwirkungen mit der cerebralen Autoregulation sowie der Gehirnperfusion führt und systemische Entzündung sowie Mikroembolien begünstigt. Mit zunehmendem Alter verlieren zudem die intrazerebralen Gefäße an Elastizität, es kommt zu stärker ausgeprägten Makro- und Mikroangiopathien, einer zunehmend pathologischen Oxygenierung des Gehirns und einer Dysregulation der cerebralen Autoregulation, was das Gehirn sensibler auf intrazerebrale Hypo- und Hyperoxia reagieren lässt und zu intrazerebralen Ödemen führt (Abrahamov D, 2017).

Eine Folge von Atherosklerose ist auch, dass die Gefäßelastizität verlorenght und ein Kalzifizieren der Arterien stattfindet, die das Gehirn versorgen. Dadurch steigt wiederum das Risiko, dass atheromatöse Mikroembolien entstehen (Hedberg M, 2011 Aug) (Chaudhuri K, 2012). Ebenfalls zu beobachten ist ein Rückgang der Elastizität des Lungengewebes, der interkostalen Muskelmasse sowie der Oberfläche für den Gasaustausch (Lalley PM., 2013). Die Folge sind eine verlängerte Beatmungsdauer. Bei älteren Patienten ist eine höhere Sensibilität für Opiate zu beobachten (Dagenais-Beaulé V., 2019). Auch die Akkumulation von Metaboliten, die bei einer längeren Beatmung mit Opiatsedierung auftritt, kann für das Auftreten eines Delirs mitverantwortlich sein. Eine Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke tritt bei älteren Patienten ebenfalls öfter auf (Vasunilashorn SM, 2015), was bei herzchirurgischen Operationen (Reinsfelt B, 2012) zu einer neuro-inflammatorische Antwort auf systemische Entzündungen führen kann. Hier gibt es eine Korrelation mit der Schwere des Delirs nach der Operation (Vasunilashorn SM, 2015) (Abrahamov D, 2017). Anzumerken ist hier allerdings, dass in unserer Studie die betrachteten Komorbiditäten und CTD-Perzentile keinen Einfluss auf das Auftreten eines Delirs hatten, denn die Regressionsanalyse identifizierte sie nicht als Prädiktoren, da es keine Differenzen im präoperativen CDT-Niveau zwischen Patienten mit und ohne Delir gibt (Tabelle 5). Denkbar ist allerdings eine Beeinträchtigung des Allgemeinzustands der Patienten und eine indirekte Minderung der

Stressresistenz. Alles in allem stellt das Alter einer der einflussreichsten Faktoren bei der Entstehung eines Delirs dar, wobei er sich zugleich nicht verändern lässt.

Zeit an der Herz-Lungen-Maschine

Die vorliegende Studie bestätigt ältere Studien zu Schlaganfällen nach HLM-Einsatz (Hedberg M, 2011 Aug) (Chaudhuri K, 2012), wonach die Dauer des HLM-Einsatzes und nicht der Operationstyp als unabhängige Variable der Delir-Entwicklung zu gelten haben. Trotz einer in der Mehrzahl der Fälle akzeptablen Ganzkörperperfusion, wofür die maximalen Laktatwerte im Verlauf des HLM-Einsatzes sprechen (Abb. 7), ergab die logistische Regression, dass eine lange HLM-Zeit einen signifikanten Delir-Prädiktor darstellt. Dies betrifft komplexe Eingriffe wie Klappen- und Aortenoperationen (Tabelle 10, 20). Eine kurze HLM-Zeit, wie für die ACB-Gruppe typisch, ist dagegen kein signifikanter Prädiktor für ein Delir (Tabelle 15).

Über die HLM können O_2 - und CO_2 -Niveau im Blut beeinflusst werden. Um zu untersuchen, wie die Variablen und das Auftreten eines Delirs zusammenhängen, wurde daher die COX-Regression berechnet, wobei die HLM-Zeit als Zeitvariable diente (Tabelle 25, 28, 31). Die Ergebnisse lassen sich dahingehend interpretieren, dass in erster Linie das CO_2 - bzw. O_2 -Niveau den Ausschlag gibt, ob es beim HLM-Einsatz zur Entwicklung eines Delirs kommt. Es gilt als erwiesen, dass Hyperkapnie die Ursache von Vasodilatation und Hypokapnie die Ursache von Vasokonstriktion der Hirngefäße ist. Eine Verknüpfung dieser Faktoren hat eine Malperfusion des Gehirns zur Folge. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, dass das zur Entwicklung eines Delirs beiträgt. Bezogen auf die Gesamtheit der Patienten waren der minimale paO_2 -Wert und der maximale sowie minimale $paCO_2$ -Wert und der minimale $paCO_2$ -Wert relevante Einflussfaktoren der Entwicklung eines Delirs (Tabelle 25). Sinkt der minimale paO_2 -Wert um eine Einheit, erhöht das das Risiko, dass es zum Delir kommt, um 0,6 %. Steigt der maximale $paCO_2$ -Wert um eine Einheit, verringert sich das Risiko dagegen um 3,9 %. Ein um eine Einheit geringerer minimaler $paCO_2$ sorgt wiederum für eine Erhöhung des Risikos um 12 %.

Werden nur die ACB-Patienten betrachtet, stellen die Gesamtflüssigkeitsbilanz, die Minimaltemperatur und der maximale $paCO_2$ -Wert relevante Faktoren für ein Delir dar (Tabelle 28). Steigt die Flüssigkeitsbilanz um eine Einheit (1 ml), sinkt dadurch das Delir-Risiko um 0,1 %. Ursächlich hierfür ist die verbesserte Rheologie des Blutes. Steigt die minimale Körpertemperatur um ein Grad, sinkt dadurch statistisch gesehen das Risiko eines Delirs um 27,7 %. Nimmt der maximale $paCO_2$ -Wert um eine Einheit zu, senkt dies die Wahrscheinlichkeit, dass es zum Delir kommt, um 10,1 %. Das bedeutet, dass das

Sicherstellen einer positiven Bilanz bei einer normothermer HLM und hyperkapnischem CO₂-Anteil das Delir-Risiko für ACB-Patienten verringert.

Die niedrigste intraoperative Temperatur weist bei der ACB-Gruppen signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Delir auf (Tabelle 6). Dennoch ergibt die logistischen Regression, dass diese Variable kein signifikanter Prädiktor für das Auftreten eines Delir ist (Tabelle 15). Die COX-Regression allerdings weist die minimale Temperatur als Delir-Prädiktor für ACB-Patienten auf. Demnach erhöht eine geringere Temperatur die Wahrscheinlichkeit, dass es zum Delir kommt. Hinzu kommt, dass die geringere Ausgangstemperatur es notwendig macht, dass es eine langandauernde Erwärmung an der HLM gibt. Das führt zu einer Verlängerung der HLM-Zeit als Ganzes, was wiederum das Delir-Risiko ansteigen lässt. Grogore et al. ermittelten in einer randomisierten Studie, dass Hypothermie (28°-30° C) während der HLM verglichen mit Normothermie (35,5°-36,5° C) keinen positiven Effekt auf potenzielle kognitive Veränderungen 6 Wochen nach dem herzchirurgischen Eingriff hat (Grogore AM, et al., 2001). Schließlich kann Hypothermie zu einer Insulinresistenz führen, was ebenfalls das Delir-Risiko erhöht (Polderman, 2009).

Relevante Faktoren des Delir-Risikos in der Klappen/Aorten-Gruppe stellen der minimale paO₂-Wert sowie der minimale paCO₂-Wert dar (Tabelle 31). Sinkt der minimale paO₂-Wert um eine Einheit, steigt das Risiko, dass es zum Delir kommt, um 1,1 %. Ein Rückgang des minimalen paCO₂-Werts um eine Einheit steigert das Risiko dagegen um 14,3 %. Für diese Gruppe stellen folglich Hypoxie und Vasokonstriktion, die ein Resultat von Hypokapnie sind, signifikante Prädiktoren für die Entwicklung eines Delirs.

Beatmung

Die durchgeführten Analysen (Tabelle 10, 15) bestätigen andere Studien, welche für herzchirurgische Eingriffe davon ausgehen, dass das Risiko, dass postoperativ ein Delir auftritt, mit einer längeren Beatmungsdauer steigt (Shi Q, 2019) (Schechter MA, 2016). Bei einem langandauernden HLM-Einsatz und bei der darauffolgenden Intensivtherapie gilt es als wichtig, auf eine Beibehaltung von Analgesie und Sedierung zu achten. Die längere Dauer der Opiattherapie könnte zur Entstehung eines Delirs führen (Dagenais-Beaulé V., 2019).

Der Alterungsprozess führt zu Immunschwächen, die persistente Atemwegsinfektionen zur Folge haben kann. Daraus kann gegebenenfalls eine Lungendysfunktion und somit eine Verlängerung der Beatmungsdauer nach andauerndem HLM-Satz resultieren (Schechter MA, 2016). Eine bei älteren Menschen häufig auftretende autonome Phrenicus-Neuropathie wird nach Sternotomie und Anästhesie stärker ausgeprägt und wird die postoperative Beatmung nach HLM-Einsatz verlängert (Schechter MA, 2016). Ein Faktor ist hier auch der bei älteren Menschen geschwächte Hustenreflex.

Zudem gibt es einen Zusammenhang zwischen einer größeren Anzahl an Blutprodukttransfusionen und postoperative Lungenversagen (Koch C, 2009), die ebenfalls auf eine verlängerte Beatmung zurückgeführt werden kann. Die Wechselwirkung zwischen Beatmung, Alter, HLM-Zeit und Blutprodukttransfusion kann erklären, warum die Beatmungsdauer bei Klappen- und Aortenpatienten kein Delir-Prädiktor ist, denn andere Prädiktoren spiegeln den Effekt der Beatmungsdauer (Tabelle 20).

Blutprodukttransfusionen

Die Transfusion von Blutprodukten im Anschluss an einen herzchirurgischen Eingriff kompensiert einen intraoperativen Blutverlust, der verschiedene Ursachen haben kann. Einerseits kann es zu stärkeren intraoperativen Blutungen und einem extensiven Einsatz des Saugers kommen, zweitens verursacht die Blutzirkulation in HLM-Konturen eine Hämolyse, gerade bei längeren Einsatzdauern. Die Verwendung des Saugers sorgt zwar dafür, dass der Blutzellenverlust an der HLM begrenzt wird, kann aber auch die Ursache von Entzündungen sein oder diese verstärken, weil das Blut mit diversen fremden Oberflächen (Perikard, HLM-Schläuche usw.) in Kontakt kommt (Koch C, 2009). Wird ein ‚cell-saver‘-Sauger eingesetzt, vermindert dies die Entzündung, indem die Entzündungsfaktoren entfernt werden (Carr BD, 2020), die Folge kann aber sein, dass Plasma verlorenght, was wiederum bedeutet, dass vermehrt Plasma-Produkte transfundiert werden müssen, ohne dass es eine Blutzellen-Transfusion gibt. Werden Blutprodukte transfundiert, ist das zugleich Ausdruck einer temporären Hypoxie, welche auf eine unzureichende Menge an Blutzellen im Verlauf des HLM-Einsatzes zurückzuführen ist. Das ist gerade bei langen Einsatzzeiten zu beobachten. Letztlich wird die systemische Entzündung verstärkt, woraus sich eine Wechselwirkung mit dem Auftreten eines Delirs ergibt.

In einer umfangreichen Studie zu herzchirurgischen Operationen, an der 16.000 Patienten beteiligt waren, konnte gezeigt werden, dass Patienten nach Bluttransfusionen häufiger mit Komplikationen im Bereich der Lunge zu kämpfen haben (Koch C, 2009). Bei ihnen verlängert sich die Beatmung und erhöht sich die Reintubationsrate. Zudem kommt es öfters zum respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS). Auch in einer weiteren Studie, die etwa 17.000 Patienten nach einem isolierten ACB-Eingriff umfasste, zeigte sich, dass eine Blutprodukttransfusion von ein oder zwei Einheiten nicht nur die Beatmungszeit verlängert, sondern bei den Patienten auch Morbidität und Mortalität erhöht (Paone G, 2014).

Ein Ergebnis unserer Untersuchung ist jedoch, dass nicht die Erythrozyten-Transfusion, sondern die FFP-Transfusion ein Delir-Prädiktor darstellt (Tabelle 10, 20). Die Erklärung dafür dürfte im Unterschied zwischen dem häufig anzutreffenden, standardmäßigen Einsatz des ‚Cell-Saver‘-Saugers und dem in der Abteilung eingesetzten

HLM-Sauger zu finden sein. Für die ACB-Gruppe wurde die Erythrozyten-Transfusion nicht als Delir-Prädiktor eingestuft (Tabelle 15). Grund dafür dürfte sein, dass die Hämolyse und die Blutverluste hier angesichts vergleichsweise kurzer HLM-Zeiten nicht sehr ausgeprägt sind. Auch die Blutprodukttransfusion ist laut logistischer Regression kein Delir-Prädiktor für ACB-Patienten. Dieser Faktor wirkt sich aber vermutlich indirekt über die Beatmungsdauer sowie den minimalen PaO_2 -Wert beim HLM-Einsatz aus (Tabelle 15). Damit der Saugertyp und auch ein möglicher Blutverlust nicht zu einem Bias in den Ergebnissen führen, wurde die Anzahl der FFP- und Erythrozyten-Einheiten addiert und als eine Variable in den Delir-Kalkulator integriert (Tabelle 34, 35, siehe Anhang für Delir-Kalkulator).

Vorhofflimmern

Es ist bisher nicht, vollständig geklärt, welche Rolle ein auftretendes Vorhofflimmern (VHF) für die Entwicklung eines Delirs nach der Operation hat. Klar ist, dass es sich beim Vorhofflimmern um einen Trigger für Embolisierung und Mikroembolien handelt, die wiederum als zentrale Faktoren bei der Entstehung von kognitiven Dysfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen gelten (Kotfis K, 2018) (Hedberg M, 2011 Aug). Zwar wird in älteren Studien hervorgehoben, dass solide Mikroembolien in Bezug auf eine spätere neurologische Dysfunktion von größerer Bedeutung sind als gasartige Mikroembolien (Chaudhuri K, 2012), letztlich gibt es aber noch keine systematischen Untersuchungen dazu, wie die unterschiedlichen Typen von Mikroembolien auf die Entstehung eines Delirs in der frühen postoperativen Phase wirken. Laut Kazmierski et al. kann Vorhofflimmern als unabhängiger Delir-Prädiktor gelten (Jakub Kazmierski, 2010). Die in dieser Arbeit durchgeführte logistische Regressionsanalyse legt ebenfalls nahe, dass Vorhofflimmern bei Patienten, bei denen es eine Herzkammer-Eröffnung gab, ein Delir-Prädiktor darstellt (Tabelle 20). Eine Erklärung hierfür könnten verbliebene Luft-Mikroembolien sein, welche das Vorhofflimmern in den Strombahnen auslöst. Hinzu kommt, dass das Vorhofflimmern in der Phase direkt nach der Operation bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität verknüpft ist. Das erzwingt eine langandauernde Katecholamin-Therapie und verlängert die Beatmungszeit. Die Auswirkungen sind wiederum eine lange HLM-Behandlung und verstärkte systemische Entzündung, was eine Erklärung für das gesteigerte Risiko eines Delirs bei Vorhofflimmern sein dürfte.

Limitationen

Obwohl die vorliegende Studie einem komplexen Design folgt, sind bei der Bewertung der Ergebnisse gewisse Limitationen zu beachten. Erstens ist zu berücksichtigen, dass

Klappenendokarditiden zu hämodynamischer Instabilität und Koagulopathie führen können, sodass eine perioperative Transfusion erforderlich wird und der Bedarf an Katecholamin steigt, sodass es zu einer Beeinträchtigung der cerebralen Perfusion kommt. Dieser Effekt auf ein mögliches Delir war nicht Teil unserer Untersuchung. Zweitens ist bekannt, dass minimalinvasive Zugänge, etwa eine laterale Thorakotomie oder eine partielle mediane Sternotomie, die Beatmungsdauer verkürzen und die Lungendysfunktion nach der Operation entscheidend abmildern können. Die Rolle des operativen Zugangs als möglicher Prädiktor für ein Delir wurde jedoch nicht überprüft. Drittens wurden im Rahmen der vorliegenden Untersuchung die Delirdauer und auch die anschließende Delirbehandlung nicht berücksichtigt. Viertens fehlt es an einer externen Validierung, die auf unabhängigen Datasets beruht, wodurch aber die Plausibilität des entwickelten Delir-Kalkulators verbessert werden könnte. Fünftens blieb bei der Untersuchung unberücksichtigt, dass einzelnen Patienten schon vor der Operation Antikoagulanzen verabreicht bekamen. Wie sich diese Therapie nach der Operation auf Blutungen auswirkt und den Transfusionsbedarf verändert, wurde nicht eingehender betrachtet. Sechstens schließlich wurde bei der Regressionsanalyse die präoperative Untersuchung der Lungenfunktion vernachlässigt. Es ist aber bekannt, dass sich eine vorhandene Lungenschädigung auf die Beatmungsdauer nach der Operation auswirken kann. Siebtens, der Einfluss des bereits präoperativ bestehenden Vorhofflimmerns auf das Auftreten des postoperativen Delirs wurde nicht gesondert untersucht.

Schlussfolgerung

Das Delir ist eine häufige postoperative Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen und bewirkt eine Verlängerung der intensivmedizinischen und stationären Behandlung. Zwar erwies sich der Operationstyp nicht als unabhängiger Prädiktor für Delir (siehe Tabelle 3), jedoch ist Delir von Faktoren wie Alter, HLM-Zeit, Beatmungsdauer, Umfang der Blutprodukttransfusionen und postoperatives Vorhofflimmern je nach Operationstyp unterschiedlich abhängig (siehe Tabelle 10, 15, 20).

Das Alter bleibt als der signifikanteste nicht beeinflussbare Risikofaktor für Delir unter allen untersuchten Patienten-Gruppen. Aber andere Faktoren, wie HLM-Zeit, Beatmungsdauer, Blutprodukttransfusionen und in kleinerem Maße VHF-Auftreten gehören zur beeinflussbaren Faktoren. Somit um das Delir-Auftreten zu minimieren sollten die beeinflussbaren Risikofaktoren, die HLM-Zeit, die Beatmungsdauer, die Notwendigkeit der zahlreichen Blutprodukttransfusionen, das Auftreten des VHF möglichst minimiert werden.

Die Cox-Regression-Analyse der Blutgasen-Niveaus während der HLM zeigte die pO_2 und die pCO_2 als signifikante beeinflussbare Risikofaktoren für Delir. So erwiesen

sich in der gesamten Patienten-Gruppe (ohne Verteilung auf die ACB und Klappen/Aorten Gruppe) der minimale paO_2 -Wert und der minimale paCO_2 -Wert als pro-Delir Faktoren und der maximaler paCO_2 -Wert als gegen-Delir Faktor (siehe Tabelle 25). In der ACB-Subgruppe wurden Flüssigkeit-Bilanz, Temperatur und der maximale paCO_2 -Wert während HLM als gegen-Delir Faktoren bestimmt (siehe Tabelle 28). In der Klappen/Aorten-Subgruppe zeigten sich der minimale paO_2 -Wert und der minimale paCO_2 -Wert als pro-Delir Faktoren (siehe Tabelle 31). Schlussfolgernd, um das Delir-Auftreten zu minimieren soll aufs Erhalten der Blut-Gasen-Niveaus in empfohlenen Rahmen geachtet werden.

Aufgrund der errechneten Regressionkoeffizienten (β) und der Excel-Formell für die logistische Regression aus frei zugänglichen Quellen (siehe Kapitel 4.7 dieser Arbeit) wurde ein eigener Delir-Kalkulator entwickelt (siehe Abb. 21, 22, 23), der anhand der Patientendaten (Alter, HLM-Zeit, Beatmungsdauer, Umfang der Blutprodukttransfusion, Auftreten des postoperativen Vorhofflimmerns, niedrigste Temperatur im Ösophagus und niedrigste paO_2 -Index während der HLM) das Errechnen der postoperativen Delir-Wahrscheinlichkeit mit begrenzter Sensivität und Spezifität erlaubt.

Wird der entwickelte Delir-Kalkulator sinnvoll eingesetzt, um vor der Entwöhnung von der Beatmung frühzeitig die Pharmakotherapie gegen Delir einleiten zu können, kann dies zu einer schnelleren Rückkehr zum normalen Bewusstseinszustand führen. Diese Maßnahmen sollten die Beatmungszeit reduzieren und Gesamtergebnisse nach dem herzchirurgischen Eingriff deutlich verbessern.

6 Zusammenfassung

Beim Delir handelt es sich um eine postoperative Komplikation, die häufig nach herzchirurgischen Operationen auftritt. Dadurch verlängert sich die Behandlungszeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus insgesamt. Die vorliegende Arbeit verfolgte das Ziel, die Wechselwirkungen zwischen einem Delir nach einer herzchirurgischen Operation und verschiedenen klinischen Faktoren (prä-, intra- und postoperativ) zu untersuchen, um jene Faktoren zu bestimmen, die den stärksten Effekt auf das Auftreten eines Delirs haben.

Die Ergebnisse zeigen, dass ob es zu einem Delir kommt, hängt statistisch gesehen nicht davon ab, ob sich Patienten einer ACB- oder einer Klappen/Aorten-Operation unterzogen haben. Der Operationstyp wirkt sich nicht auf signifikante Weise auf das Auftreten eines Delirs aus. Das Delir tritt bei Patienten mit ACB- und Klappen-Operation nicht signifikant unterschiedlich auf. In der gesamten Patientenkohorte kam es in 31 % der Fälle (93 Patienten) postoperativ zum Delir. Der Anteil war in der ACB-Gruppe mit 28,7 % (43 Patienten) etwas niedriger als in der Klappen/Aorten-Gruppe mit 33,3 % (50 Patienten) ($p = 0,384$ bei t-Test und Kruskal-Wallis Test).

Die logistische Regression ergab lediglich das Alter als präoperative Variable, die einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten des Delirs hat. Bei diesem Prädiktor nimmt die Wahrscheinlichkeit, dass es zum Delir kommt, bei ACB-Patienten mit jedem Lebensjahr um 9,5 % zu, bei Klappen- und Aorten-Operationen um 6,8 % und bei der Gesamt-Patientengruppe um 7,9 %. Die übrigen präoperativen Variablen waren für das postoperative Auftreten eines Delirs nicht relevant. Das gilt für das präoperative Hämoglobinniveau und das CDT-Niveau ebenso wie für Nebenerkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes, COPD).

Unter den betrachteten intraoperativen Faktoren stellte lediglich die Dauer des extrakorporalen Kreislaufs einen Delir-Prädiktor sowohl für die Gesamt-Patientengruppe als auch für die Klappen/Aorten-Gruppe dar. Verlängert sich die HLM-Zeit um eine Minute, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass es postoperativ zum Delir kommt, bei der Gesamt-Patientengruppe um 0,9 % und bei der Klappen/Aorten-Gruppe um 1,4 %. Bei der logistischen Regression erwiesen sich sämtliche anderen betrachteten intraoperativen Faktoren als für ein postoperatives Delir nicht signifikant.

Die COX-Regression ergab dagegen, dass für die Gesamt-Patientengruppe der minimale paO_2 -Wert, der maximale $paCO_2$ -Wert sowie der minimale $paCO_2$ -Wert signifikante Delir-Prädiktoren sind. Bei ACB-Patienten erwiesen sich die Gesamtflüssigkeitsbilanz, die minimale Körpertemperatur und der maximale $paCO_2$ -Wert als relevante Delir-Prädiktoren. Für die Klappen- und Aorten-Gruppe wurden der minimale

paO₂-Wert und der minimale paCO₂-Wert als relevant identifiziert. Hypoxie, Hypokapnie und Hyperkapnie im Zuge des HLM-Einsatzes sind dabei für das Entstehen eines Delirs von Bedeutung. Schlussfolgernd, um das Delir-Auftreten zu minimieren soll aufs Erhalten der Blut-Gasen-Niveaus in empfohlenen Rahmen geachtet werden.

Unter den betrachteten postoperativen Variablen bildete die Anzahl der Blutprodukte (FFP), die während der HLM sowie anschließend in den ersten 48 Stunden auf der Intensivstation transfundiert werden, die Beatmungsdauer, sowie ein postoperatives Vorhofflimmern (lediglich in der Klappen/Aorten-Gruppe) signifikante Faktoren für das Auftreten eines Delirs. Verlängert sich die Beatmung um eine Stunde, steigt die Wahrscheinlichkeit für ein Delir bei der Gesamt-Patientengruppe um 1,2 % und bei ACB-Patienten um 6,2 %. Mit jeder transfundierten FFP-Einheit steigt die relative Wahrscheinlichkeit, dass es zum Delir kommt, für die Gesamt-Patientengruppe um 14,2 % und für die Klappen/Aorten-Gruppe um 14,8 %. Kommt es postoperativ zu Vorhofflimmern, nimmt die relative Wahrscheinlichkeit eines Delirs in der Klappen/Aorten-Gruppe um 357 % zu.

Somit um das Delir-Auftreten zu minimieren sollten die beeinflussbare Risikofaktoren, die HLM-Zeit, die Beatmungsdauer, die Notwendigkeit der zahlreichen Blutprodukttransfusionen, das Auftreten des VHF's möglichst minimiert werden.

Damit die identifizierten Prädiktoren im klinischen Alltag leichter berücksichtigt werden können, wurde ein Delir-Kalkulator entwickelt. Dieser erlaubt es, für jede Gruppe die relative Delir-Wahrscheinlichkeit anhand der individuellen Werte der Prädiktoren zu bestimmen. Wird der Delir-Kalkulator eingesetzt, bevor das ‚Weaning‘ initiiert wird, kann früher mit der Delir-Therapie begonnen werden, was die Vigilanz schneller verbessert, die Beatmungszeit vermindert und die postoperative Genesung erleichtert.

Summary

Delirium is a postoperative complication that often occurs after cardiac surgery and prolongs the intensive care stay and in-hospital stay. The aim of the present work was to investigate the association between delirium after cardiac surgery and various clinical pre-, intra-, and postoperative factors to determine the variables with the greatest effect on the occurrence of delirium. In the entire patient cohort, delirium occurred postoperatively in 31% of cases (93 patients). From a statistical point of view, whether delirium occurs or not does not depend on whether patients have undergone ACB or valve /aortic surgery. The proportion of delirium was slightly lower in the ACB group with 28.7% (43 patients) than in the valve/aortic group with 33.3% (50 patients) ($p = 0.384$ for t-test and Kruskal-Wallis test).

The logistic regression analysis revealed only age as a preoperative variable with significant impact on the occurrence of delirium. With each year of life, the probability of delirium increases in ACB patients by 9.5%, in valve/aortic operations by 6.8% and in the overall patient group by 7.9%. The other preoperative variables – including the preoperative hemoglobin level and the CDT level as well as the secondary diseases (e.g., arterial hypertension, diabetes, COPD) - were not relevant for the postoperative occurrence of delirium.

Among the intraoperative factors, only the duration of the extracorporeal circulation was a predictor for delirium in the overall patient group and in the valve/aortic subgroup. If the CPB time is increased by one minute, the probability of delirium increases in the total patient group by 0.9% and in the valve/aortic group by 1.4%. All other intraoperative factors were found to be insignificant for postoperative delirium in the logistic regression analysis.

On the other hand, the COX Regression analysis revealed that the minimum paO_2 value, the maximum $paCO_2$ value and the minimum $paCO_2$ value are significant predictors of delirium for the entire patient group. In CABG patients, the total fluid balance, the lowest body temperature and the maximum $paCO_2$ value were found to be relevant predictors for delirium. For the valve/aortic group, the minimum paO_2 value and the minimum $paCO_2$ value were identified as relevant. Hypoxia, hypocapnia and hypercapnia during CPB increase the risk for postoperative delirium. Therefore, in order to minimize the occurrence of delirium, care should be taken to maintain blood gas levels within the recommended limits.

Among the postoperative variables the number of fresh frozen plasma units (FFP) that were transfused during CPB and during the first 48 postoperative hours, the total mechanical ventilation time, as well as the postoperative occurrence of atrial fibrillation (only in the valve/aortic group) are significant risk factors for delirium. With each transfused FFP unit, the relative probability of delirium increases for the total patient group by 14.2% and for the

valve/aortic group by 14.8%. If mechanical ventilation is increased by one hour, the probability of delirium increases in the overall patient group by 1.2% and in CABG patients by 6.2%. If atrial fibrillation occurs postoperatively, the relative probability of delirium in the valve/aortic group increases by 357%.

Thus, to minimize the occurrence of delirium, the CPB time and the ventilation duration should be maintained short, bleeding should be controlled so the need for blood product transfusions stays low, and the occurrence of AF should be prevented.

The proposed delirium calculator allows early determination of the risk for delirium for each group based on the individually determined values of the predictors. Implementation of the delirium calculator immediately after the operation and before 'weaning' is initiated, allows early initiation of the antidelirant therapy when indicated, that would improve vigilance and cognitive function more quickly, reduce ventilation time and speed up postoperative recovery.

7 Literaturverzeichnis

- (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. 2015.** S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. *AWMF Register*. 2015, S. Nr.: 001/012.
- Abrahamov D, Levran O, Naparstek S et al. 2017.** Blood–brain barrier disruption after cardiopulmonary bypass: diagnosis and correlation to cognition. *Ann Thorac Surg*. 2017, Bde. 104:161-169.
- Adhiyaman V, Alexander S. 2007.** Cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy. . *QJM*. 2007, S. 100:239–44 .
- Aggarwal M, Khan IA. 2006.** Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin*. 2006, S. 24:135–46 .
- Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. 2000.** Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2000, S. 84:378–93.
- Artru AA, Colley PS. 1984.** Cerebral blood flow responses to hypocapnia during hypotension. . *Stroke*. 1984, S. 15:878–83.
- Artru. 1985.** Cerebral vascular responses to hypocapnia during nitroglycerin-induced hypotension. *Neurosurgery*. 1985, S. 16:468–72.
- . 1986.** Partial preservation of cerebral vascular responsiveness to hypocapnia during isoflurane-induced hypotension in dogs. *Anesth Analg*. 1986, S. 65:660–6.
- Baranowska K, Juszczak G, Dmitruk I, et al. 2012.** Risk factors of neurological complications in cardiac surgery. . *Kardiol Pol*. 2012, S. 70: 811–8.
- Berg RMG, Plovsing RR, Ronit A, Bailey DM, Holstein-Rathlou N-H, Møller K. 2012.** Disassociation of static and dynamic cerebral autoregulatory performance in healthy volunteers after lipopolysaccharide infusion and in patients with sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012, S. 303:R1127–35.
- Berger M, Terrando N, Smith SK, Browndyke JN, Newman MF, Mathew JP. 2018.** Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms. *Anesthesiology*. 2018, Bd. 129(4), 829–851.
- Bevan PJ. 2015.** Should cerebral near-infrared spectroscopy be standard of care in adult cardiac surgery? *Heart Lung Circ*. 2015, S. 24:544–50.
- Boeken U, Litmathe J, Feindt P, Gams E. 2005.** Neurological complications after cardiac surgery: Risk factors and correlation to the surgical procedure. . *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005, S. 53:33–6.
- Borger MA, Ivanov J, Weisel RD, et al. 1998.** Decreasing incidence of stroke during valvular surgery. . *Circulation*. 1998, S. 98(Suppl):II137–43.
- Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG, et al. 2012.** Cerebral hemodynamics: Concepts of clinical importance. . *Arq Neuropsiquiatr*. 2012, S. 70:352–6.
- Brady K, Joshi B, Zweifel C, et al. 2010.** Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke*. 2010, S. 41:1951–6.

- Browne SM, Halligan PW, Wade DT, Taggart DP. 2003.** Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. . *J Thorac Cardiovasc Surg.* . 2003, S. 126:1061–4 .
- Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. 2003.** Stroke after cardiac surgery: A risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. . *Ann Thorac Surg.* 2003, S. 75:472–8.
- Carr BD, Johnson TJ, Gomez-Rexrode A, Mohammed A, Coughlin M, Toomasian JM, Rojas-Pena A, Bartlett RH, Haft JW. 2020.** Inflammatory Effects of Blood-Air Interface in a Porcine Cardiopulmonary Bypass Model. . *ASAIO J.* . 2020, Bde. 66:72-78.
- Chaudhuri K, Storey E, Lee GA et al. 2012.** Carbon dioxide insufflation in open-chamber cardiac surgery: a double-blind, randomized clinical trial of neurocognitive effects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012, Bde. 144:646-653.e1.
- Clark RE, Brillman J, Davis DA, Lovell MR, Price TR, Magovern GJ. 1995.** Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995, S. 109:249–57 .
- Cohen. 1988.** *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2. Auflage.* Hillsdale : Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- Cohen, J. 1992.** A power primer. *Psychological Bulletin.* 1992, 122(1), 155-159.
- Colak Z, Borojevic M, Bogovic A, Ivancan V, Biocina B, Majeric-Kogler V. 2015.** Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: A randomized, prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* . 2015, S. 47: 447–54.
- Cook DJ, Proper JA, Orszulak TA, Daly RC, Oliver WC, Jr. 1997.** Effect of pump flow rate on cerebral blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. . *J Cardiothorac Vasc Anesth.* . 1997, S. 11:415–9.
- Cox, D.R. 1972.** Regression models and life tables (with discussion). *J. R. Statist. Soc., Series B.* 1972, N 2. P. 187- 220.
- Cropsey C, Kennedy J, Han J, Pandharipande P. 2015.** Cognitive dysfunction, delirium, and stroke in cardiac surgery patients. . *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015, S. 19:309–17.
- Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Frasco PE, Smith LR, Thyrum ES, Hurwitz BJ, Leone BJ. 1994.** Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac Surg.* 1994, 58:1702-08.
- Czosnyka M, Miller C. 2014.** Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality M. Monitoring of cerebral autoregulation. . *Neurocrit Care.* 2014, S. 21(Suppl 2):S95–102.
- Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. 1996.** Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke.* . 1996, S. 27:1829–34.
- Dagenais-Beaulé V., Tourigny J.-F., Papillon-Ferland L. 2019.** Opioid use and pain control in the elderly after elective or urgent orthopaedic surgery: a retrospective cohort study. *Clinical Drug Investigation.* . 2019, Bde. 39:301–308.

- Dasgupta M, Dumbrell AC. 2006.** Perioperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systemic review. *J Am Geriatr Soc.* 2006, S. 54: 1578–89.
- David Hosmer, Stanley Lemeshow. 2000.** *Applied logistic regression. 2. Auflage.* New York : Wiley, 2000.
- de Tournay-Jette E, Dupuis G, Bherer L, Deschamps A, Cartier R, Denault A. 2011.** The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:95–104. 2011, S. 25:95–104.
- DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, et al. 2001.** Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. . *Ann Thorac Surg.* . 2001, S. 71:769–76.
- Doblar, DD. 2004.** Intraoperative transcranial ultrasonic monitoring for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004, 8:127-45.
- Dr. Zaiontz, Charles. 2020.** Real Statistics Using Excel. [Online] 2020. [Zitat vom: 16. März 2020.] <http://www.real-statistics.com/free-download/real-statistics-resource-pack/>.
- Ely E, Truman Pun B, Putensen C, Günther U (o.J.).** Confusion Assessment Method (CAM)“ für Intensivstationen (CAM-ICU). Übungsleitfaden. [Online] <https://www.icudelirium.org/medical-professionals/downloads/resource-language-translations..>
- Endoh H, Honda T, Komura N, Shibue C, Watanabe I, Shimoji K. 1999.** Effects of nicardipine-, nitroglycerin-, and prostaglandin E1-induced hypotension on human cerebrovascular carbon dioxide reactivity during propofol-fentanyl anesthesia. *J Clin Anesth.* 1999, S. 11:545–9.
- Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. 2018.** Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with Anaesthesia and surgery—2018. . *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* . 2018, S. 129:872–9.
- Evered LA, Silbert BS, Scott DA. 2010.** Postoperative cognitive Dysfunction and aortic atheroma. *Ann Thorac Surg.* 2010, 89:1091-7.
- Fawcett, Tom. 2004.** ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers. *Machine Learning.* 2004, 31. 1-38.
- Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL, Committee STSND. 2002.** A decade of change—risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999: A report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. . *Ann Thorac Surg.* 2002, S. 73: 9–90.
- Fink HA, Hemmy LS, MacDonald R, et al. 2015.** Intermediate- and longterm cognitive outcomes after cardiovascular procedures in older adults: A systematic review. . *Ann Intern Med.* 2015, S. 163:107–17.
- Fischer GW, Lin HM, Krol M, et al. 2011.** Noninvasive cerebral oxygenation may predict outcome in patients undergoing aortic arch surgery. . *J Thorac Cardiovasc Surg.* . 2011, S. 141:815–21.

- Fischer GW, Silvay G. 2010.** Cerebral oximetry in cardiac and major vascular surgery. . *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010, S. 2:249–56.
- Fontes MT, McDonagh DL, Phillips-Bute B, Welsby IJ, Podgoreanu MV, Fontes ML, Stafford-Smith M, Newman MF, Mathew JP. 2014.** Neurologic Outcome Research Group (NORG) of the Duke Heart Center: Arterial hyperoxiaduring cardiopulmonarybypass and postoperative cognitive dysfunktion. . *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014, 28:462-6.
- Friedrich Kluge, Alfred Götze. 1975.** Etymologisches Wörterbuch der deutschen Sprache. 20. Auflage. Hrsg. von Walther Mitzka. [Buchverf.] Alfred Götze. Berlin/ New York : De Gruyter, Berlin/ New York, 1975, S. S. 126.
- Ganushchak YM, Fransen EJ, Visser C, De Jong DS, Maessen JG. 2004.** Neurological complications after coronary artery bypass grafting related to the performance of cardiopulmonary bypass. . *Chest.* . 2004, S. 125:2196–205.
- Gelb AW, Craen RA, Rao GS, Reddy KR, Megyesi J, Mohanty B, Dash HH , Choi KC, Chan MT. 2008.** Does hyperventilation improve operating condition during supratentorial craniotomy? A multicenter randomized crossover trial. . *Anesth Analg.* 2008, S. 106:585–94.
- Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. 1935.** Changes in human cerebral blood flow consequent on alterations in blood gases. . *Am J Physiol.* 1935, S. 111:557–63.
- Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, Zaal IJ. 2015.** Risk factors for delirium after onpump cardiac surgery: a systematic review. *Crit Care.* 2015, S. 19.
- Goto T, Maekawa K. 2014.** Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery. . *J Anesth.* 2014, S. 28:242–8.
- Grogore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD, Smith PK, Jones RH, Kirchner JL, Mark DB, Newman MF. Neurological Outcome Group und Center., CARE Investigators of the Duke Heart. 2001.** Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors: Prospektive randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary Bypass on cognitive function after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology.* 2001, 95:1110-9.
- Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, et al. 2010.** Validity and reliability of the CAM-ICU flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. . *J Crit Care.* . 2010, S. 25:144–51.
- Guerrieri Wolf L, Choudhary BP, Abu-Omar Y, Taggart DP. 2008.** Solid and gaseous cerebral microembolization after biologic and mechanical aortic valve replacement: investigation with multirange and multifrequency transcranial Doppler ultrasound. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008, 135:512-20.
- Haldenwang PL, Strauch JT, Amann I, Klein T, Sterner-Kock A, Christ H, et al. 2010.** Impact of pump flow rate during selective cerebral perfusion on cerebral hemodynamics and metabolism. *Ann Thorac Surg.* . 2010, S. 90:1975–84.
- Harper AM, Glass HI. 1965.** Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1965, S. 28:449–52.

Hedberg M, Boivie P, Engström KG. 2011 Aug. Early and delayed stroke after coronary surgery - an analysis of risk factors and the impact on short- and long-term survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Aug, Bde. 40(2):379-87.

Heilbrun MP, Jorgensen PB, Boysen G. 1972. Relationships between perfusion pressure and regional cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. . *Eur Neurol.* . 1972, S. 8:111-7.

Henriksen. 1986. Brain luxury perfusion during cardiopulmonary bypass in humans. A study of the cerebral blood flow response to changes in CO₂, O₂, and blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1986, S. 6:366-78.

Hogue CW Jr, Murphy SF, Schechtman KB, Davila-Roman VG. 1999. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation.* 1999, S. 100:642-7.

Hori D, Brown C, Ono M, et al. 2014. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. . *Br J Anaesth.* . 2014, S. 113: 1009-17.

Hori D, Max L, Laflam A, Brown C, Neufeld KJ, Adachi H, Sciortino C, Conte JV, Cameron DE, Hogue CW Jr, Mandal K. 2016 . Blood pressure deviations from optimal mean arterial pressure during cardiac surgery measured with a novel monitor of cerebral blood flow and risk for perioperative delirium: A pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 , 30:606-12.

Hori D, Ono M, Rappold TE, Conte JV, Schah AS, Cameron DE, Adachi H, Everett AD, Hogue CW. 2015. Hypotension after cardiac operations based on autoregulation monitoring leads to brain cellular injury. *Ann. Thorac. Surg.* 2015, 100:487-93.

Hosmer JR. DW, Lemeshow S. 1999. *Applied Survival Analysis; Regression Modeling of Time to Event Data.* New York : John Wiley & Sons, 1999.

Jakub Kazmierski, Maciej Kowman, Maciej Banach, Wojciech Fendler, Piotr Okonski, Andrzej Banys, Ryszard Jaszewski, Jacek Rysz, Dimitri P. Mikhailidis, Tomasz Sobow, Iwona Kloszewska. 2010. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *Journal of Psychosomatic Research.* 2010, Volume 69, Issue 2, Pages 179-185.

Joshi B, Brady K, Lee J, et al. 2010. Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. . *Anesth Analg.* . 2010, S. 110:321-8.

Joshi B, Ono M, Brown C, et al. 2012. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. . *Anesth Analg.* . 2012, S. 114:503-10.

Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. 2005. The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. . *Pediatr Res.* 2005, S. 58:931-5.

Kaku Y, Yoshimura S, Kokuzawa J. 2004. Factors predictive of cerebral hyperperfusion after carotid angioplasty and stent placement. *AJNR, Am J Neuroradiol.* . 2004, S. 25:1403-8.

Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, et al. 2005. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. . *Ann Thorac Surg.* . 2005, S. 80: 1381–7.

Kety SS, Schmidt CF. 1946. The effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output, and blood pressure of normal young men. . *J Clin Invest.* 1946, S. 25:107–19.

Kleinbaum D.G., Klein M. 2012.. *Survival analysis: a self-learning text (3rd ed.)*. New York. : Springer, 2012.

Kleinbaum, D. G. 1994.. *Logistic Regression: A Self-Learning Text*. New York : Springer-Verlag, 1994.

Klugkist M, Sedemund-Adib B, Schmidtke C, Schmucker P, Sievers HH, Hüppe M. 2008. Confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). . *Anaesthesist.* 2008, S. 57:464–74.

Knapik P, Ciesla D, Wawrzynczyk M, Knapik M, Borkowski J, Zembala M. 2010. Incidence and prediction of permanent neurological deficits after cardiac surgery - are the existing models of prediction truly global? . *Eur J Cardiothorac Surg.* . 2010, S. 37:717–23.

Koch C, Li L, Figueroa P, Mihaljevic T, Svensson L, Blackstone EH. 2009. Transfusion and pulmonary morbidity after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009, Bde. 88:1410-8.

Kok WF, van Harten AE, Koene BM, et al. 2014. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* . 2014, S. 69:613–22.

Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL Jr. 1978. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol.* 1978, S. 234:H371–83.

Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. 2012. Consequences of delirium after cardiac operations. . *Ann Thorac Surg.* . 2012, Bde. 93:705–711.

Koster S, Oosterveld FG, Hensens AG, Wijma A, van der Palen J. 2008. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg.* 2008, S. 86:1883–7.

Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M et al. 2018. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥ 65 years) and very elderly (≥ 80 years) patients. *Clin Interv Aging.* 2018, Bde. 13:1061-1070. .

Lalley PM. 2013. The aging respiratory system—Pulmonary structure, function and neural control. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013, Bde. 187:199-210.

Lassen. 1959. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959, S. 39:183–238.

Lin TW, Wang JN, Kan CD. 2015. Cerebral hyperperfusion syndrome after surgical repair of congenital supravulvar aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2015, S. 100:e51–4.

- Lingzhong Meng, Adrian W. Gelb. 2015.** Regulation of Cerebral Autoregulation by Carbon Dioxide. *Anesthesiology*. 2015, S. 122(1):196-205.
- Lopez MG, Pandharipande P, Morse J, Shotwell MS, Milne GL, Pretorius M, Shaw AD, Roberts LJ II, Billings FT IV. 2017.** Intraoperative cerebral oxygenation, oxydative injury, and delirium following cardiac surgery. *Free Radic Biol Med*. 2017, 103:192-8.
- Machin D., Cheung Y., Palmar M. 2006.** *Survival analysis: a practical approach (2nd ed.)*. New York : s.n., 2006.
- Mangusan RF, Hooper V, Denslow SA, Travis L. 2015.** Outcomes associated with postoperative delirium after cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2015, S. 24:156–63.
- Marcus Thudium, Richard K. Ellerkmann, Ingo Heinze and Tobias Hilbert. 2019 .** Relative cerebral hyperperfusion during cardiopulmonary bypass is associated with risk for postoperative delirium: a crosssectional cohort study. *BMC Anesthesiol.* . 9. Mar 2019 , S. 19(1):35.
- Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, et al. 2007.** Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. . *Anesthesiology*. . 2007, S. 107:577–84.
- Matta BF, Lam AM, Mayberg TS, Eng CC, Strebel S. 1995.** Cerebrovascular response to carbon dioxide during sodium nitroprusside- and isoflurane-induced hypotension. . *Br J Anaesth*. 1995, S. 74:296–300.
- McCulloch TJ, Visco E, Lam AM. 2000.** Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. . *Anesthesiology*. 2000, S. 93:1205–9.
- McDonagh DL, Berger M, Mathew JP, Graffagnino C, Milano CA, Newman MF. 2014.** Neurological Komplikationen of cardiac surgery. *Lancet Neurol*. 2014, 13:490-502.
- McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM Jr, et al. 1997.** Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients. . *Ann Thorac Surg*. . 1997, S. 63:516–21.
- McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Baumgartner WA, Selnes OA. 2006.** Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: An update. . *Stroke*. . 2006, S. 37:562–71.
- McQuillen PS, Nishimoto MS, Bottrell CL, et al. 2007.** Regional and central venous oxygen saturation monitoring following pediatric cardiac surgery: Concordance and association with clinical variables. . *Pediatr Crit Care Med*. 2007, S. 8:154–60.
- Meng L, Gelb AW, Alexander BS, Cerussi AE, Tromberg BJ, Yu Z, Mantulin WW. 2012.** Impact of phenylephrine administration on cerebral tissue oxygen saturation and blood volume is modulated by carbon dioxide in anaesthetized patients. *Br J Anaesth*. 2012, S. 108:815–22.
- Merino JG, Latour LL, Tso A, Lee KY, Kang DW, Davis LA, Lazar RM, Horvath KA, Corso PJ, Warach S. 2013.** Blood-brain barrier disruption after cardiac surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013, 34:518-23.
- Mitchel S, Gorman D. 2002.** The pathophysiology of cerebral arterial gas embolism. . *J Extra Corpor Technol*. . 2002, Bde. 34:18–21.

- Moerman A, Vandenplas G, Bove T, Wouters PF, De Hert SG. 2013.** Relation between mixed venous oxygen saturation and cerebral oxygen saturation measured by absolute and relative near-infrared spectroscopy during off-pump coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth.* . 2013, S. 110:258–65 .
- Muehlschlegel S, Lobato EB. Con.: 2006.** All cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006, S. 20:613–5.
- Murkin JM. 2011.** Cerebral oximetry: Monitoring the brain as the index organ. *Anesthesiology.* 2011, S. 114:12–3.
- Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. 1987.** Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: The influence of Paco₂. *Anesth Analg.* 1987, S. 66:825–32.
- Murphy GS, Hessel EA 2nd, Groom RC. 2009.** Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: An evidence-based approach. *Anesth Analg.* 2009, S. 108:1394–417.
- Ni Chonghaile M, Higgins B, Laffey JG. 2005.** Permissive hypercapnia: Role in protective lung ventilatory strategies. *Curr Opin Crit Care.* . 2005, S. 11:56–62.
- Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, et al. 2007.** Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J.* 2007, S. 41:180–5.
- Norusis M.J. 2007.** *SPSS 15.0 advanced statistical procedures companion.* New Jersey : s.n., 2007. 418 p.
- Ogasawara K, Komoribayashi N, Kobayashi M, Fukuda T, Inoue T, Yamadate K, et al. 2005.** Neural damage caused by cerebral hyperperfusion after arterial bypass surgery in a patient with moyamoya disease: case report. *Neurosurgery.* . 2005, S. 56:E1380 discussion E1380.
- Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S. 2007.** Central hypervolemia with hemodilution impairs dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg.* . 2007, S. 105:1389–96.
- Okuda Y, McDowall DG, Ali MM, Lane JR. 1976.** Changes in CO₂ responsiveness and in autoregulation of the cerebral circulation during and after halothane-induced hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976, S. 39:221–30.
- Ono M, Brady K, Easley RB, et al. 2014.** Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014, S. 147:483–9.
- Ono M, Joshi B, Brady K, et al. 2012.** Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *Br J Anaesth.* . 2012, S. 109:391–8.
- Orihashi K, Sueda T, Okada K, Imai K. 2004.** Near-infrared spectroscopy for monitoring cerebral ischemia during selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg.* . 2004, S. 26:907–11.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. 2013.** Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013, S. 369: 1306–16.

- Panerai RB, White RP, Markus HS, Evans DH. 1998.** Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. . *Stroke*. . 1998, S. 29:2341–6.
- Paone G, Likosky DS, Brewer R et al. 2014.** Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*. 2014, Bde. 97:87-93.
- Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, Newman S, Venn GE. 1993.** Hyperperfusion and cerebral dysfunction. Effect of differing acid-base management during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1993, S. 7:457–63 discussion 464.
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. 1990.** Cerebral autoregulation. . *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. . 1990, S. 2:161–92.
- Paulson OB, Waldemar G, Schmidt JF, Strandgaard S. 1989.** Cerebral circulation under normal and pathologic conditions. . *Am J Cardiol*. . 1989, S. 63:2C–5C.
- Pedersen LM, Nielsen J, Ostergaard M, Nygard E, Nielsen HB. 2012.** Increased intrathoracic pressure affects cerebral oxygenation following cardiac surgery. . *Clin Physiol Funct Imaging*. . 2012, S. 32:367–71.
- Perry BG, Lucas SJ, Thomas KN, Cochrane DJ, Mundel T. 2014.** The effect of hypercapnia on static cerebral autoregulation. . *Physiol Rep*. . 2014, S. 2:e12059.
- Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Rüegg S, Strebel SP, et al. 2008.** Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. . *Crit Care Lond Engl*. 2008, S. 12:R63 .
- Phillips SJ, Whisnant JP. 1992.** Hypertension and the brain. The National High Blood Pressure Education Program. . *Arch Intern Med*. 1992, S. 152:938–45 .
- Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al. 2009.** Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009, S. 180: 1092–7.
- Polderman. 2009.** Mechanisms of action, physiological effects and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009, 37(7 Suppl):S186-202.
- Prasongsukarn K, Borger MA. 2005.** Reducing cerebral emboli during cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005, S. 9: 153–8 .
- Reinsfelt B, Ricksten SE, Zetterberg H, Blennow K, Fredén-Lindqvist J, Westerlind A. 2012.** Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery. . *Ann Thorac Surg*. . 2012, Bde. 94:549-55.
- Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. 1996.** Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*. . 1996, S. 335: 1857–63.
- Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, et al. 2009.** Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation*. 2009, S. 119:229–36.

- Sčeverdija EE, Vranken NP, Simons AP, et al. 2015.** Hemodilution combined with hypercapnia impairs cerebral autoregulation during normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* . 2015, S. 29:1194–9.
- Sanders RD, Degos V, Young WL. 2011.** Cerebral perfusion under pressure: Is the autoregulatory ‘plateau’ a level playing field for all? . *Anaesthesia.* . 2011, S. 66:968–72.
- Sato K, Kubota K, Oda H, et al. 2017.** The impact of delirium on outcomes in acute, non-intubated cardiac patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017, S. 6: 553–9.
- Schechter MA, Shah AA, Englum BR et al. 2016.** Prolonged postoperative respiratory support after proximal thoracic aortic surgery: Is deep hypothermic circulatory arrest a risk factor. . *J Crit Care.* 2016, Bde. 31:125-9.
- Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, Berres M, Closhen D, Werhahn KJ, et al. 2012.** Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. . *Crit Care Lond Engl.* 2012, S. 16:R181.
- Scoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU. 2011.** Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a prädiktor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: A prospektive observational trial. *Crit Care.* 2011, 15:R218.
- Shi Q, Mu X, Zhang C, Wang S, Hong L, Chen X. 2019.** Risk Factors for Postoperative Delirium in Type A Aortic Dissection Patients: A Retrospective Study. *Med Sci Monit.* 2019, Bde. 25:3692–3699. .
- Shi Q, Presutti R, Selchen D, et al. 2012.** Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. . *Stroke.* 2012, S. 43: 645–9.
- Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, et al. 2011.** Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. . *Eur J Cardiothorac Surg.* . 2011, S. 40:200–7.
- Slater JP, Guarino T, Stack J, et al. 2009.** Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* . 2009, S. 87:36–44.
- Tameem A, Krovvidi H. 2013.** Cerebral physiology. . *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2013, S. 13:113-118.
- Terrando N., Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C, Feldmann M., Johnson Fagerlund M, Charo IF, Akassoglou K, Maze M. 2011.** Resolving postoperative Neuroinflammation and cognitive decline. *Ann. Neurol.* 2011, 70:986-95.
- UZH. 2019.** Methodenberatung der IT-Kurse und Weiterbildung der Zentralen Informatik. [Online] Universität Zürich, 23. 05 2019. [Zitat vom: 05. 04 2020.] https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/lreg.html.
- van Harten AE, Scheeren TW, Absalom AR. 2012.** A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia.* 2012, S. 67:280–93.

- van Mook WNKA, Rennenberg RJMW, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PAM, et al. 2005.** Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol.* . 2005, S. 4:877–88.
- Vasunilashorn SM, Ngo L, Inouye SK et al. 2015.** Cytokines and postoperative delirium in older patients undergoing major elective surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* . 2015, Bd. 70, 1289-95. .
- Venn GE, Patel RL, Chambers DJ. 1995.** Cardiopulmonary bypass: perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit. . *Ann Thorac Surg.* . 1995, S. 59:1331–5.
- Vranken NP, Weerwind PW, Sutedja NA, et al. 2017.** Cerebral Oximetry and Autoregulation during Cardiopulmonary Bypass: A Review. . *J Extra Corpor Technol.* . 2017, S. 49:182-91.
- Wetterling, Tilman. 2016.** Psychiatrische Notfälle. In: Jörg Braun, Roland Preuss (Hrsg.): Klinikleitfaden Intensivmedizin. 9. Auflage. [Buchverf.] Roland Preuss (Hrsg.) Jörg Braun. *Klinikleitfaden Intensivmedizin. 9. Auflage.* München : Elsevier, 2016, S. S. 357–369, hier: S. 358–360.
- Whitelaw A, Karlsson BR, Haaland K, Dahlin I, Steen PA, Thoresen M. 1991.** Hypocapnia and cerebral ischaemia in hypotensive newborn piglets. . *Arch Dis Child.* . 1991, S. 66(10 Spec No):1110–4.
- WHO. 1990.** *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorder. Diagnostic criteria for research.* . s.l. : WHO, 1990.
- Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, et al. 1999.** Cerebral injury after cardiac surgery: Identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. *Stroke.* . 1999, S. 30:514–22.
- Wu X, Lu Y, Dong Y, Zhang G, Zhang Y, Xu Z, Culley DJ, Crosby G, Marcantonio ER, Tanzi RE, Xie Z. 2012.** The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory THF-a, IL-6, and IL-1b. *Neurobiol Aging.* 2012, 33:1364-78.
- Ye X, Lian Q, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG, Pan JZ. 2013.** Differential general anesthetic effects on microglial cytokine expression. *PLoS One.* 2013, 8:e52887.
- Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJC. 2015.** A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. . *Crit Care Med.* 2015, S. 43:40–7.
- Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, Ono M, Zheng Y, Hogue CW. 2013.** Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: A systematic review. . *Anesth Analg.* . 2013, S. 116:663–76.
- Zoremba N, Coburn M. 2019.** Acute confusional states in hospital. *Dtsch Arztebl Int.* . 2019, S. 116: 101–6.

8 Anhang

Delir-Kalkulator

Delir-Wahrscheinlichkeit, Gesamte Patienten-Gruppe. 300 Ohne Kreislaufstillstand-Patienten, (EK+FFP).								
Alter, Jahre	HLM, Minuten	Beatmungsdauer, Stunden	IntraOP und PostOP (erste 48 Stunden) Transfusion. Gesamte Blutkonservenzahl, EK+FFP	PostOP VHF (während des gesamten Aufenthalts auf Intensivstation), Ja=1, Nein=0			Delir-Wahrscheinlichkeit mit Sensitivität von 71,7% und Spezifität von 71,8%	
75	120	30	2	1			0,34951699	Delir

Abbildung 21. Delir-Kalkulator, Gesamte Patienten-Gruppe

1 Delir-Wahrscheinlichkeit, ACB-Gruppe. 300 Ohne Kreislaufstillstand-Patienten, (EK+FFP).						
Alter, Jahre	Niedrigste Temperatur im Ösophagus an der HLM, Grad Celsius	Niedrigste PO2 Index, mmHg/kg	Beatmungsdauer, Stunden	Delir-Wahrscheinlichkeit mit Sensitivität von 69,8% und Spezifität von 70,1%		
70	36	1,43000	30	0,21717633	Kein Delir	
Niedrigste PO2 während der HLM, mmHg	Gewicht, kg	Niedrigste PO2 Index, mmHg/kg				
100	70	1,42857				

Abbildung 22. Screenshot des Delir-Kalkulators, ACB Gruppe

1 Delir-Wahrscheinlichkeit, Klappen- und Aorten-Gruppe. 300 Ohne Kreislaufstillstand-Patienten, (EK+FFP)								
Alter, Jahre	HLM, Minuten	Beatmungsdauer, Stunden	IntraOP und PostOP (erste 48 Stunden) Transfusion. Gesamte Blutkonservenzahl, EK+FFP	PostOP VHF (während des gesamten Aufenthalts auf Intensivstation), Ja=1, Nein=0			Delir-Wahrscheinlichkeit mit Sensitivität von 76% und Spezifität von 75,5%	
75	120	0	0				0,1444953	Kein Delir

Abbildung 23. Screenshot des Delir-Kalkulators, Klappen/Aorten-Gruppe

Die logistische Regressionsfunktion sieht als Folgendes aus: $P(y=1) = \frac{1}{1+e^{-z}}$.

Hier $P(y=1)$ = Wahrscheinlichkeit, dass $y = 1$ (Delir-Zustand in unserer Studie),

e = Basis des natürlichen Logarithmus (Eulersche Zahl),

z = Logit (lineares Regressionsmodell der unabhängigen Variablen),

$z = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \dots + \beta_k \cdot x_k$, mit x = unabhängige Variablen und β =

Regressionskoeffizienten. Die logistische Funktion nun sieht so aus: $P(y=1) = 1 / (1+e^{-(\beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_k \cdot x_k)})$, oder: $P(y=1) = 1 / (1+e^{-z})$, wo $z = \beta_0 + x_1 \cdot \beta_1 + x_2 \cdot \beta_2 + x_3 \cdot \beta_3 + \dots +$

$x_k \cdot \beta_k$. Eine Formel für Excel sieht z. B. so aus: $(=1/(1+EXP(-\$A\$15-$

$@MMULT(A3:E3;\$A\$16:\$A\$20))))$ (Dr. Zaiontz, 2020).

Tabelle 36. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit summierter Blutkonservenzahl (EK+FFP), gesamte Patienten-Gruppe

Prädiktoren (X_i)		Einheiten	Koeffizienten (β_i)
1.	Alter	Jahre	0,065806345
2.	HLM-Zeit	Minuten	0,007698455
3.	Beatmungsdauer	Stunden	0,010117918
4.	Blutkonserven (EK + FFP)	Units	0,093472954
5.	Post-OP VHF	1 für Ja, 0 für Nein	0,662685258
	Intercept (β_0)		-7,633622234
P(Cut-off) = 0,2961001 (Sensitivität=71,7%, Spezifität=71,8%)			
Wenn $P > 0,2961001$, dann postoperativ mit obigen Sensitivität und Spezifität ein Delir zu erwarten.			

Tabelle 37. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit summierter Blutkonservenzahl (EK+FFP), ACB-Gruppe

Prädiktoren (X_i)		Einheiten	Koeffizienten (β_i)
1.	Alter	Jahre	0,090935531
2.	Beatmungsdauer	Stunden	0,060082757
3.	Index vom minimalen PO_2	mmHg/kg	-0,6826944
4.	Temperatur	°C	-0,61416738
	Intercept (β_0)		13,63611093
P(Cut-off) = 0,2370513 (Sensitivität=69,8%, Spezifität=70,1%)			
Wenn $P > 0,2370513$, dann postoperativ mit obigen Sensitivität und Spezifität ein Delir zu erwarten.			

Tabelle 38. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit summierter Blutkonservenzahl (EK+FFP), Klappen/Aorten-Gruppe

Prädiktoren (X_i)		Einheiten	Koeffizienten (β_i)
1.	Alter	Jahre	0,062357292
2.	HLM-Zeit	Minuten	0,01336716
3.	Blutkonserven (EK+FFP)	Units	0,097616949
4.	Post-OP VHF	1 für Ja, 0 für Nein	1,521713061
	Intercept (β_0)		-8,059300706
P(Cut-off) = 0,3355724 (Sensitivität 76%, Spezifität 75,5%)			
Wenn $P > 0,3355724$, dann postoperativ mit obigen Sensitivität und Spezifität ein Delir zu erwarten.			

Tabelle 39. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit FFP-Zahl, gesamte Patienten-Gruppe

Prädiktoren (X_i)		Einheiten	Koeffizienten (β_i)
1.	Alter	Jahre	0,075876197
2.	HLM-Zeit	Minuten	0,008908715
3.	Beatmungsdauer	Stunden	0,011499639
4.	Transfusion FFP	Units	0,132435366
	Intercept (β_0)		-8,570230908
P(Cut-off) = 0,2827773 (Sensitivität von 70,7%, Spezifität von 70,8%)			
Wenn $P > 0,2827773$, dann postoperativ mit obigen Sensitivität und Spezifität ein Delir zu erwarten.			

Tabelle 40. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit FFP-Zahl, ACB-Gruppe

Prädiktoren (X_i)		Einheiten	Koeffizienten (β_i)
1.	Alter	Jahre	0,090935531
2.	Beatmungsdauer	Stunden	0,060082757
3.	Index vom minimalen PO_2	mmHg/kg	-0,6826944
4.	Temperatur	°C	-0,61416738
	Intercept (β_0)		13,63611093
P(Cut-off) = 0,2370513 (Sensitivität=69,8%, Spezifität=70,1%)			
Wenn $P > 0,2370513$, dann postoperativ mit obigen Sensitivität und Spezifität ein Delir zu erwarten.			

Tabelle 41. Koeffizienten des Delir-Kalkulators mit FFP-Zahl, Klappen/Aorten-Gruppe

Prädiktoren (X_i)		Einheiten	Koeffizienten (β_i)
1.	Alter	Jahre	0,065372122
2.	HLM-Zeit	Minuten	0,01413755
3.	Transfusion FFP	Units	0,137695861
4.	Post-OP VHF	1 für Ja, 0 für Nein	1,520497921
	Intercept (β_0)		-8,393420023
P(Cut-off) = 0,3651238. Sensitivität 78%, Spezifität 78,6%.			
Wenn $P > 0,3651238$, dann postoperativ mit obigen Sensitivität und Spezifität ein Delir zu erwarten.			

a. Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Frau PD PhD Dr.med. Terézia B. Andrási-Wensauer

Herr Professor Dr. med. Ardawan J. Rastan

Herr Professor Dr. med. Nikolas Mirow

Herr Professor Dr. med. Sebastian Vogt

Meine akademischen Lehrenden waren in Sankt-Petersburg:

Herr Professor PhD Yuriy Schneider

Herr PD PhD Nikolay Aleshkin

Herr PD PhD Kiril Kuznetzov

Meine akademischen Lehrenden waren in Andijan:

Herr Prof. Yuldashev,

Herr Prof. Mamadaliev,

Frau PD Kazakova,

Herr Prof. Abdunazarov,

Herr Prof. Abdullaev,

Herr Prof. Agranovskij,

Herr Prof. Hamidov,

Frau PD Mamatohunova

Herr Prof. Askanov,

Frau Prof. Karimova,

Herr Prof. Mamadiev,

Herr Prof. Karimov,

Frau PD Mamatkulova,

Herr Akopov,

Frau PD Rahmatullaeva,

Frau PD Arzieva,

Herr PD Dovlatov,

Frau PD Quzibaeva,

Herr PD Inakov,

Herr PD Aliqulov,

Frau PD Hujaeva,

Herr Prof. Asranov,

Frau PD Maksumova,

Herr PD Karabaev,

Herr PD Tadjibaev,

Herr Prof. Ablaeu,

Herr Prof. Kodirov,

Herr PD Bozorov,

Frau PD Hudayarova,

Frau PD Babich,

Frau PD Legkoeva,

Herr PD Zuhridinov,

Herr PD Kovalenko,

Frau Medoeva,

Herr Prof. Shermatov,

Herr PD Tursunbekov,

Herr Prof. Urinov,

Herr Prof. Abdurahimov,

Herr PD Yusupov,

Herr Ibragimov,

Herr PD Mavlutov,

Herr PD Niyazov,

Herr PD Akbarov,

Herr PD Aramov,

Frau PD Abdusalomova,

Herr Prof. Hojamberdiev,

Herr Prof. Kosimhujaev,
Frau PD Siddikova
Herr PD Arzibekov
Herr PD Bojmurzaev
Herr PD Yunusov,
Frau Prof. Zuhritdinova,
Herr Prof. Jumabaev,
Herr Prof. Hamidov,
Herr PD Ahmadaliev,
Herr PD Faiziev,
Herr PD Mamatov,
Herr PD Halilov,
Herr PD Kurbanov,
Herr PD Tillaboev,
Frau PD Chartanova,
Herr PD Ikromov,
Herr Prof. Jumabaev,
Herr Prof. Alimov,
Frau PD Vakkasova,
Herr Prof. Toshboev,
Herr Mirzoev,
Herr Prof. Hudoberdiev,
Frau PD Ahmadjonova,
Herr PD Norbaev,
Frau PD Mamarasulova,

Herr Prof. Karimov,
Herr Prof. Kosimov,
Herr Prof. Soliev,
Herr PD Urmonov,
Herr PD Manatov,
Frau PD Avazova,
Herr PD Kalandarov,
Herr PD Hamidov,
Frau PD Yuldasheva,
Frau PD Nuritdinova,
Frau PD Najmitdinova,
Frau PD Akbarova,
Frau PD Usmanova,
Frau PD Askarova,
Frau PD Akhmedova,
Herr PD Boltaboev,
Herr PD Mamatov,
Herr Prof. Shodmonov,
Herr PD Gafurov,
Frau Hamidova,
Frau Negmatova,
Frau PD Sultongulova,
Frau PD Hakimova,
Herr Prof. Rahmanov.

b. Danksagung

Hier möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Ich möchte mich beim Herrn Prof. Dr. med. Ardawan J. Rastan, Leiter der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Marburg, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt der Frau Dr. med. PhD Terézia B. Andrási-Wensauer für die hervorragende wissenschaftliche Begleitung von der Themastellung, die durchgehende Diskussionen und intensive Aufbau dieser Arbeit, die statistische Vorschläge und Ratschläge beim Schreiben der Dissertation. Für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich bei ihr sonderlich herzlich bedanken.

Außerdem möchte ich meinen Dank beim Herrn Prof. Dr. med. Moosdorf aussprechen für mir entgegengebrachte Chancen meine ärztliche Tätigkeit in Deutschland anzufangen.

Ich bedanke mich beim Prof. Dr. med. Mirow für mir geschenktes Vertrauen und die Möglichkeit meiner operativen Entwicklung.

Ich möchte meinen Dank beim Prof. Dr. med. Vogt aussprechen für den wissenschaftlichen Beispieler und meine Aufrichtung.

Ich möchte mich beim Dr. Ribinskiy und beim Dr. Vanucchi, sowie beim Dr. Martinovich bedanken für meine kontinuierliche klinische Entwicklung.

Ich möchte mich beim Dr. med. Irsusi und beim Dr. med. Elfara, sowie beim Dr. Mantov bedanken für die Freundschaft, stetige Hilfsbereitschaft und meine Ermutigung.

Mein gesonderter Dank gilt der gesamten Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Marburg für die professionellste und freundschaftlichste Zusammenarbeit, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, ohne die diese Doktorarbeit nicht möglich wäre.

Bei meinen Eltern und meiner Frau möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht machbar wäre.